

# Stereoselektive Synthese eines *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s und dessen Anwendung in der asymmetrischen Katalyse



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie  
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte  
Dissertation


vorgelegt von

Dipl.-Chem. Christian Mehler  
aus Fulda

Referent:	Prof. Dr. M. Reggelin
Koreferent:	Prof. Dr. H. Plenio
Tag der Einreichung:	14. März 2013
Tag der mündlichen Prüfung:	06. Mai 2013

Darmstadt 2013






---

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. Michael Reggelin am Clemens-Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit September 2007 durchgeführt.

---





---

Wenn der Kopf richtig funktioniert,  
ist er das dritte Bein.

*Christoph Daum*



# Danksagung

---

Für das Gelingen der vorliegenden Arbeit haben eine Menge Leute ihren Beitrag geleistet. Einigen von Ihnen gilt mein ganz besonderer Dank:

Zu Beginn möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn *Prof. Dr. Michael Reggelin* für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für die Möglichkeit, dieses sehr interessante Thema zu bearbeiten und weiterzuentwickeln, bedanken. Durch das mir entgegengebrachte Vertrauen und dem damit zur Verfügung gestandenen Freiraum bekam ich die Gelegenheit, meine Herangehensweise an naturwissenschaftliche Problemstellungen zu entwickeln und auszubauen.

Der Arbeitsgruppe *Reggelin* gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme und die Hilfestellungen in jeglichen Bereichen. Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen (ehemaligen) Laborkollegen *Volker Spohr, Jan Philipp Kaiser, Oliver Müller und Frank Gerstmann* und *Julia Fuchs* für die sehr nette und entspannte Arbeitsatmosphäre und die (nicht immer) wissenschaftlichen Diskussionen, die unseren Alltag in Labor 550 geprägt haben.

Herrn *PD Dr. Stefan „Lemmi“ Immel* möchte ich für die Aufnahme in seinem Büro während meiner Schreibphase und seine Bemühungen in Hinblick auf die theoretischen Berechnungen der von mir untersuchten Übergangszustände danken.

Für die Aufnahme diverser NMR-Spektren, besonders bei ausgefallenen Wünschen, möchte ich mich bei der NMR-Abteilung bedanken. Mein besonderer Dank geht an Herrn *PD Dr. Reinhard Meusinger* für das Näherbringen von Experimentalvorlesungen und den damit verbunden Veranstaltungen, in denen ich für mich persönlich ein weiteres Interessengebiet finden und weiterentwickeln konnte.

*Frau Rudolph* möchte ich danken für die Aufnahme vieler Massenspektren. Durch ihre Messungen, die zwar nicht gefordert, aber zur Lösung des Problems beitrugen, war es mir möglich, vieler meiner Ergebnisse zu erhalten. Für die Messung vieler GC- und HPLC-Spektren möchte ich mich bei unseren beiden Laboranten *Ulrike Rosenträger* und *Philipp Czechowski* bedanken.

Bei meinen Vertiefern und Bachelorstudenten *Christiane Wolff*, *Julia Kiedrowski* und *Maurice Heid* möchte ich mich für ihr Engagement und ihre Beteiligung an meiner Forschungsarbeit bedanken, auch wenn in den seltensten Fällen etwas Zählbares dabei herauskam.

Mein Dank geht auch an *Jan Philipp Kaiser*, *Volker Spohr*, *Benni Böttcher* und *Stefan Immel* für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Weiterhin möchte ich mich bei dem gesamten *JCF Darmstadt* bedanken, da ich hier die Möglichkeit bekommen habe, außerhalb meiner Forschungen etwas zu bewegen.

Meinen Eltern *Ernst* und *Susanne Mehler* gilt mein besonderer Dank für die immerwährende Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Lebensgefährtin und zukünftigen Frau *Silke Kjer* für die moralische Unterstützung, das Verständnis und dafür, dass ich außerhalb meiner Arbeitszeiten im Labor mit den unterschiedlichsten Themen fernab der Chemie konfrontiert wurde.

---



---

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>viii</b>
<b>Verzeichnis der Schemata</b>	<b>xi</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>xvi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Motivation und Aufgabenstellung</b>	<b>1</b>
<b>2 Stand der Forschung</b>	<b>8</b>
2.1 <b>NC<sub>sp2</sub>, NC<sub>sp2</sub>-Liganden in der asymmetrischen Katalyse</b>	<b>8</b>
2.2 <b>Liganden mit chiralen Heteroatomen als Ursprung der asymmetrischen Information</b>	<b>12</b>
2.3 <b>Stereoselektive Synthese von Sulfoximin</b>	<b>15</b>
2.3.1 Darstellung von Sulfoximin über chirale Sulfoxide	16
2.3.2 Darstellung von Sulfoximin über chirale Sulfonylimide	18
2.3.3 CSA-Methode der halben Quantität zur Trennung von enantiomeren Sulfoximin	21
2.4 <b>C<sub>2</sub>-symmetrische Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse</b>	<b>22</b>
2.4.1 Synthese und Anwendung <i>N,N</i> -verbrückter Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Katalyse	23

---

2.4.2	Anwendung S,S-verbrückter Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Katalyse	27
<b>2.5</b>	<b>Versuche zur Synthese des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s</b>	<b>33</b>
2.5.1	über Iminierung an geminalen Sulfoxiden	33
2.5.2	über eine Kupplung verschiedener Sulfoximinbausteine	34
2.5.3	über oxidative Debenzylierung	35
<b>3</b>	<b>Stereoselektive Synthese des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s</b>	<b>39</b>
<b>3.1</b>	<b>Versuche zur Trennung der Enantiomere von <b>22</b></b>	<b>39</b>
3.1.1	Asymmetrische Strecker-Reaktion zur Darstellung der unnatürlichen Aminosäure <b>19</b> .	40
3.1.2	Synthese des <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> nach der Methode der halben Quantität	41
<b>3.2</b>	<b>Stereoselektive Synthese des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> über eine Metall-induzierte <math>\beta</math>-Eliminierung</b>	<b>45</b>
<b>3.3</b>	<b>Derivatisierungen des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b></b>	<b>54</b>
3.3.1	Schützung der Iminofunktion von <b>22</b> als Silylether	54
3.3.2	Versuche zur Alkylierung der Iminofunktionen von <b>22</b>	55
3.3.3	Versuche zur Phosphanylierung der Iminofunktion von <b>22</b>	58
3.3.4	Versuche zur Arylierung der Iminofunktionen von <b>22</b>	60
<b>4</b>	<b>Anwendung des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> und dessen Derivate in der Übergangsmetall-Katalyse</b>	<b>66</b>

<b>4.1</b>	<b>Untersuchungen zum Koordinationsverhalten des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s 22</b>	<b>67</b>
<b>4.2</b>	<b>Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktionen</b>	<b>69</b>
<b>4.3</b>	<b>Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA)</b>	<b>75</b>
<b>4.4</b>	<b>Quantenchemische Berechnungen</b>	<b>81</b>
4.4.1	DFT-Rechnungen zu den Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen	81
4.4.2	Strukturoptimierungen der Bis(sulfoximin)-Palladium-1,3-Diphenylallyl-komplexe	88
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>92</b>
<b>5.1</b>	<b>Stereoselektive Synthese des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s 22</b>	<b>92</b>
<b>5.2</b>	<b>Anwendung des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s 22 und dessen Derivate in Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Reaktionen</b>	<b>94</b>
<b>5.3</b>	<b>Ausblick</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>99</b>
<b>6.1</b>	<b>Allgemeine Arbeitsmethoden</b>	<b>99</b>
<b>6.2</b>	<b>Synthese von Edukten und Reagenzien</b>	<b>103</b>
6.2.1	Synthese des chiralen Aminoalkohols 133	103
6.2.1.1	Reduktion von Phenylalanin (135) zu Phenylalaninol (136)	103
6.2.1.2	Reduktive Aminierung zu dem chiralen Aminoalkohol 133	103
6.2.2	Synthese des <i>N</i> -geschützten Imins 131	105

<b>6.3</b>	<b>Versuche zur asymmetrischen Strecker-Reaktion zur Darstellung der unnatürlichen Aminosäure 19</b>	<b>106</b>
<b>6.4</b>	<b>Versuche zur Darstellung des enantiomerenreinem geminalen <i>N</i>-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s über eine Racematspaltung</b>	<b>107</b>
6.4.1	Synthese der unnatürlichen Aminosäure <i>rac</i> - <b>19</b> über eine Strecker-Synthese	107
6.4.2	Reduktion von <i>rac</i> - <b>19</b> zum Aminoalkohol <i>rac</i> - <b>138</b>	107
6.4.3	Silylierung der Hydroxygruppe von <i>rac</i> - <b>138</b> unter Verwendung von TMS-Cl zum OTMS-geschützten Aminoalkohol <i>rac</i> - <b>126</b>	108
6.4.4	Sulfinylierung von <i>rac</i> - <b>126</b> und anschließende TMS-Entschützung zu den beiden diastereomeren Sulfinamiden <i>rac</i> - <b>127</b> und <i>epi-rac</i> - <b>127</b>	109
6.4.5	Diastereoselektive Cyclisierung von <i>rac</i> - <b>127</b> zu dem Sulfonimidat <i>rac</i> - <b>20</b>	110
6.4.6	Synthese des Bis(sulfoximin)s <i>rac</i> - <b>128</b>	111
6.4.7	Silylierung der beiden Hydroxygruppen von <i>rac</i> - <b>128</b> unter Verwendung von TBS-Cl zum OTBS-geschütztem Bis(sulfoximin) <i>rac</i> - <b>21</b>	113
6.4.8	DDQ-vermittelte oxidative Spaltung von <i>rac</i> - <b>68</b> zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <i>rac</i> - <b>22</b>	113
6.4.9	Versuche zur Racematspaltung von <i>rac</i> - <b>22</b> mit Hilfe von (+)-CSA	115
<b>6.5</b>	<b>Stereoselektive Synthese des geminalen <i>N</i>-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s 22 über die Zink-induzierte <math>\beta</math>-Eliminierung</b>	<b>116</b>
6.5.1	Synthese des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>16</b>	116
6.5.2	Mesylierung des Bis(sulfoximin)s <b>16</b> zu dem dimesylierten Bis(sulfoximin) <b>95</b>	117
6.5.3	Bromierung des dimesylierten Bis(sulfoximin)s <b>95</b> zu den beiden dibromierten Bis(sulfoximin)en <b>146</b> und <b>151</b>	118

6.5.4	Iodierung des dimesylierten Bis(sulfoximin)s zu den diiodierten Bis(sulfoximin)en <b>153</b> , <b>154</b> und <b>155</b>	121
6.5.5	Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung aus dem dibromierten Bis(sulfoximin) <b>146</b> zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>22</b> .	124
6.5.6	Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung aus dem isomeren dibromierten Bis-(sulfoximin) <b>151</b> zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>22</b> .	126
<b>6.6</b>	<b>Derivatisierungen des <i>N</i>-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b></b>	<b>127</b>
6.6.1	Silylierung der Iminofunktionen mit Trimethylchlorsilan	127
6.6.2	Silylierung der Iminofunktionen mit <i>tert</i> -Butyl-dimethylchlorsilan	127
6.6.3	Methylierung der Methylenbrücke von <b>157</b>	129
6.6.4	Entschützung von <b>162</b> mit TBAF zum Bis(sulfoximin) <b>163</b>	130
6.6.5	Vierfache Methylierung des <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b>	131
6.6.6	Tritylierung der Iminofunktionen	133
6.6.7	Versuche zur <i>N</i> -Arylierung von <b>22</b>	134
6.6.7.1	Versuche zur <i>N</i> -Arylierung von <b>22</b> unter Verwendung von Pd(OAc) <sub>2</sub>	134
6.6.7.2	Versuche zur <i>N</i> -Arylierung von <b>22</b> unter Verwendung von Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	135
<b>6.7</b>	<b>Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktionen</b>	<b>136</b>
6.7.1	Stereounselektive Reaktion zur Darstellung der racemischen Cycloadditionsprodukte	136
6.7.1.1	Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und Cyclopentadien <b>31</b>	136

6.7.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die stereounselektive Diels-Alder Reaktion unter Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure (AAV- <i>rac</i> -DA)	137
6.7.1.3 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und Cyclohexadien ( <b>186</b> )	137
6.7.1.4 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und Isopren ( <b>188</b> )	138
6.7.1.5 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und 2,3-Dimethylbutadien ( <b>190</b> )	139
6.7.1.6 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und 1-Phenylbutadien ( <b>192</b> )	140
6.7.2 Präparation des Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-Komplexes mit Triflat als Gegenion	140
6.7.3 Präparation des Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-Komplexes mit Hexafluoroantimonat als Gegenion	141
6.7.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung von Bis(sulfoximin)-Liganden und Triflat als Anion (AAV-DA)	141
6.7.5 Verwendung von Cyclopentadien ( <b>30</b> ) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion	141
6.7.6 Verwendung von Cyclohexadien ( <b>186</b> ) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion	142
6.7.7 Verwendung von Isopren ( <b>188</b> ) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion	142
6.7.8 Verwendung von 2,3-Dimethyl-1,3-butadien ( <b>190</b> ) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion	142
6.7.9 Verwendung von 1-Phenylbutadien ( <b>192</b> ) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion	142
<b>6.8 Palladium-katalysierte allylische Substitutionen</b>	<b>143</b>

---

6.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bis(sulfoximin)-Palladium-katalysierte allylische Alkylierung (AAV-AAA)	143
6.9	<b>Quantenchemische Berechnungen zu den Übergangszuständen der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion</b>	<b>144</b>
7	<b>Anhang</b>	<b>146</b>
7.1	<b>Kristallstrukturdaten</b>	<b>146</b>
7.1.1	Strukturdaten des Salzes aus racemischen Bis(sulfoximin) <b>22</b> und (+)-CSA	146
7.1.2	Strukturdaten des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s <b>158</b>	153
7.2	<b>Literatur</b>	<b>159</b>

---

# Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1.1	Mexiletin ( <b>1</b> ), ein Wirkstoff dessen beide Enantiomere die gleiche Aktivität und Selektivität besitzen; Ethambutol ( <b>2</b> ), ein Wirkstoff, dessen beide Enantiomere im menschlichen Organismus unterschiedliche Wirkungen hervorrufen. ....	1
Abb. 1.2	Fließschema der Synthesemöglichkeiten zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen. ....	2
Abb. 1.3	Auswahl an „privilegierte Liganden“ für die asymmetrische Katalyse. ....	4
Abb. 1.4	Von <i>Bolm</i> ( <b>13</b> und <b>14</b> ) und <i>Harmata</i> ( <b>15</b> ) beschriebene $C_2$ -symmetrische Bis(sulfoximin)e. ....	5
Abb. 2.1	Ausgewählte Vertreter von $C_2$ -symmetrischen $NC_{sp^2}, NC_{sp^2}$ -Liganden. ....	9
Abb. 2.2	Ausgewählte Vertreter <i>P</i> -chiraler Diphosphanliganden. ....	12
Abb. 2.3	Auswahl an <i>S</i> -chiralen Liganden. ....	13
Abb. 2.4	Allgemeine Darstellung der Sulfoximinfunktionalität. ....	15
Abb. 2.5	Allgemeine Darstellung von $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)en. ....	22
Abb. 2.6	Bekannte $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)e nach <i>Bolm</i> ( <b>68</b> ) und <i>Reggelin</i> ( <b>16</b> ). ....	22
Abb. 2.7	Auswahl an $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)en mit einer Arylbrücke als Verknüpfung der beiden Sulfoximinfunktionalitäten. ....	25
Abb. 2.8	Weitere Aryl-verbrückte Bis(sulfoximin)e <b>82</b> , <b>83</b> und <b>85</b> in Anlehnung an die etablierten Liganden PyBOX <b>81</b> und Xantphos <b>84</b> . ....	26
Abb. 2.9	Vergleich der etablierten Ligandenklasse der Bis(oxazolin)e des Typs <b>12</b> und die der geminalen <i>S,S</i> -verbrückten Bis(sulfoximin)e <b>16</b> . ....	26
Abb. 2.10	Röntgenstruktur von <i>rac</i> - <b>22</b> . ....	38
Abb. 3.1	Ausschnitte der GC-Chromatogramme von <i>rac</i> - <b>22</b> und dem aus der Racematspaltung erhaltenen Bis(sulfoximin). ....	44
Abb. 3.2	$^{13}C$ -NMR- und Massenspektrum des dibromierten Bis(sulfoximin)s <b>146</b> . ....	47
Abb. 3.3	$^1H$ - und $^{13}C$ -NMR (DEPT)-Spektren des aus der Bromierung von <b>95</b> erhaltenen Nebenprodukts <b>151</b> . ....	49
Abb. 3.4	Ausschnitte der GC-Chromatogramme von <i>rac</i> - <b>22</b> und dem aus der Eliminierungsreaktion erhaltenen Bis(sulfoximin). ....	51
Abb. 3.5	Kristallstrukturstruktur von <b>158</b> . ....	56
Abb. 3.6	Vergleich der Winkeländerungen bei Brückenmethylierungen von Bis(sulfoximin)en ohne und mit der aus Valin stammenden Seitenkette. ....	57
Abb. 3.7	Ausschnitt aus dem $^{31}P$ -NMR-Spektrum der aus der in Schema 3.29 gezeigten unbekannten Substanz. ....	59



Abb. 3.8	<sup>1</sup> H-NMR-Spektrum und ESI-Massenspektrum des aus der in Schema 3.31 gezeigten <i>N</i> -Arylierung erhaltenen unsymmetrischen Bis(sulfoximin)s unter Einsatz des Liganden <b>172</b> . ....	61
Abb. 3.9	<sup>1</sup> H-NMR- (links) und <sup>13</sup> C-NMR-Spektrum (rechts) des unbekannten symmetrischen Bis(sulfoximin)s aus der in Schema 3.32 gezeigten Reaktion. ....	62
Abb. 4.1	Neue von dem „Bis(sulfoximin) <b>22</b> abgeleitete Liganden. ....	66
Abb. 4.2	Massenspektrometrische Untersuchung der Komplexbildungsreaktion zwischen Kupfer(II)triflat und dem Bis(sulfoximin) <b>22</b> . ....	67
Abb. 4.3	Massenspektrometrische Untersuchung der Komplexbildungsreaktion zwischen Allylpalladiumchlorid-Dimer und dem Bis(sulfoximin) <b>22</b> . ....	68
Abb. 4.4	Vergleich der Ringgrößen bei der Komplexbildung eines Palladiumatoms zwischen den von <i>Harmata</i> vorgestellten Bis(benzothiazin)en ( <b>196</b> ) und den in dieser Arbeit behandelten geminalen Bis(sulfoximin)en ( <b>197</b> ). ....	75
Abb. 4.5	Startstrukturen von Modellkomplexen aus dem Bis(sulfoximin) <b>22</b> , Kupfer(II) und <i>N</i> -Acetylacetamid in der Sesselkonformation (Komplex <b>204</b> ) und deren optimierte Strukturen in der Skew-Boot-Konformation (Komplex <b>205</b> ). ....	83
Abb. 4.6	Struktur des Modell-komplexes aus <b>22</b> , Kupfer(II) und <i>N</i> -Acetylacetamid (B3LYP/cc-pVDZ) in der Aufsicht, Ansicht entlang der C <sub>2</sub> -Achse Veranschaulichung (rechts) des Kippwinkels $\theta$ . ....	84
Abb. 4.7	Struktur des Modell-komplexes aus <b>158</b> , Kupfer(II) und <i>N</i> -Acetylacetamid (B3LYP/cc-pVDZ) in der Aufsicht und Ansicht entlang der C <sub>2</sub> -Achse mit Eigenvektoren der imaginären Schwingungsmoden. ....	85
Abb. 4.8	Skew-Boot Konformation des Modellkomplexes <b>206</b> aus dem Bis(sulfoximin) <b>158</b> , Kupfer(II) und einem 1,3-Dicarbonylliganden (entweder dem Oxazolidinon <b>104</b> bzw. dem Modellliganden <i>N</i> -Acetylacetamid). ....	86
Abb. 4.9	Struktur der zwei möglichen Komplexe aus <b>158</b> , Kupfer(II) und dem Oxazolidinon <b>104</b> (B3LYP/cc-pVDZ) mit unterschiedlichen Orientierungen der Oxazolidinon-Liganden. ....	86
Abb. 4.10	Struktur der vier Diels-Alder Übergangszustände (B3LYP/cc-pVDZ) für die Reaktion des Komplexes aus <b>158</b> , Kupfer(II) und dem Oxazolidinon <b>104</b> mit Cyclopentadien [ <i>endo</i> und <i>exo</i> für jeweils Produkt und <i>ent</i> -Produkt mit Angabe der relativen freien Gibbs Energien ( $\Delta\Delta G$ )]. ....	87
Abb. 4.11	Startstruktur für die Geometrie-Optimierungen des C <sub>2</sub> -symmetrischen Komplexes bestehend aus dem Bis(sulfoximin) <b>158</b> und Palladium und dem darauf gefitteten 1,3-Diphenylallylkation. ....	89
Abb. 4.12	Struktur der optimierten Bis(sulfoximin)-Palladiumkomplexe mit den beiden verschiedenen Konformationen des 1,3-Diphenylallylkations mit Angabe derer relativen Energien. ....	90
Abb. 4.13	Skizzierte Darstellung der beiden Bis(sulfoximin)-Palladium-Komplexe mit den beiden unterschiedlichen Konformationen des Allylfragments mit Angabe ausgewählter Pd-C-Bindungslängen. ....	90

---

Abb. 5.1	Vergleich zwischen dem <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>22</b> und dem bekannten achiralen Bis(iminophosphoran) <b>209</b> . ....	97
----------	--	----

---

# Verzeichnis der Schemata

---

Schema 1.1	Auxilliar-basierte Aldol-Addition nach <i>Evans</i> . ....	3
Schema 1.2	PLE-katalysierte enantioselektive Hydrolyse des <i>meso</i> -Diesters <b>6</b> mit anschließender Reduktion und Ringschluss zu dem Lacton <b>8</b> . ....	3
Schema 1.3	Geminales Bis(sulfoximin) <b>16</b> nach <i>Reggelin</i> und dessen Ausgangssubstanz <b>17</b> . ....	5
Schema 1.4	Erste Synthese des geminalen <i>N</i> -unsubstituierten Bis(sulfoximin)s <i>rac</i> - <b>22</b> nach <i>Kaiser</i> . ....	6
Schema 1.5	Ziele der vorliegenden Arbeit. ....	7
Schema 2.1	Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion unter Einsatz des Bis(oxazolin)s <b>32</b> als Liganden. ..	9
Schema 2.2	Postulierter Übergangszustand der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des Bis(oxazolin)s <b>32</b> als Liganden. ....	10
Schema 2.3	Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Substrat-Katalysator-Komplexen <b>33</b> und <b>35</b> bei Verwendung des koordinierenden Gegenions Triflat. ....	10
Schema 2.4	Allgemeine Mangan(V)-katalysierte Epoxidierung nach <i>Jacobsen</i> . ....	11
Schema 2.5	SIAM <b>45</b> -katalysierte Diels-Alder Reaktion nach <i>Ellman</i> . ....	14
Schema 2.6	Generelle Methoden zur Synthese von Sulfoximinen. ....	16
Schema 2.7	Von <i>Kagan</i> entwickelte stereoselektive Sulfoxidation von Sulfiden unter Verwendung eines modifizierten Sharpless-Epoxidierungssystems. ....	17
Schema 2.8	Darstellung chiraler Sulfoxide über die Andersen-Methode. ....	17
Schema 2.9	Iminierungsreaktion des Sulfoxids <b>53</b> zum Sulfoximin <b>54</b> . ....	17
Schema 2.10	MSH-Iminierung von optisch aktiven Sulfoxiden des Typs <b>50</b> . ....	18
Schema 2.11	Kupfer(I)-katalysierte Iminierung eines Sulfoxids des Typs <b>50</b> unter Verwendung von PhI=NTs als Stickstoff-Quelle. ....	18
Schema 2.12	Darstellung der epimeren Sulfinamide <b>60</b> und <i>epi</i> - <b>60</b> . ....	19
Schema 2.13	Oxidation und Cyclisierung der epimeren Sulfinamide <b>60</b> und <i>epi</i> - <b>60</b> zu den zyklischen Sulfonimidaten <b>17</b> und <i>epi</i> - <b>17</b> . ....	19
Schema 2.14	Postulierter Mechanismus der stereokonvergenten Synthese der zyklischen Sulfonimide <b>17</b> und <i>epi</i> - <b>17</b> . ....	20
Schema 2.15	Umsetzung des zyklischen Sulfonimidats <b>17</b> zum Methylsulfoximin <b>63</b> mit dem Bis(sulfoximin) <b>16</b> als Nebenprodukt. ....	21
Schema 2.16	Herstellung und Racematspaltung des Sulfoximins <b>54</b> nach <i>Gais</i> . ....	21
Schema 2.17	Synthese des <i>C</i> <sub>2</sub> -symmetrischen Bis(sulfoximin)s <b>68</b> , dessen Vanadium-komplex <b>70</b> und Anwendung von <b>70</b> in der asymmetrischen Sulfoxidation. ....	23

Schema 2.18	Allgemeine Darstellung von <i>N</i> -Arylsulfoximinen <b>78</b> über Übergangsmetall-katalysierte N-C-Kreuzkupplungen.....	25
Schema 2.19	Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>16</b> .....	27
Schema 2.20	Derivatisierungen des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>16</b> nach <i>Spoehr</i> . ....	28
Schema 2.21	Bildung von <b>92</b> über das dimesylierte Bis(sulfoximin) <b>95</b> und das Aziridinium-Kation <b>96</b> .....	28
Schema 2.22	1,2-Eliminierung aus einem dimethylierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>97</b> zu einem Vinylsulfoximin <b>98</b> und einem Sulfinamid <b>99</b> .....	29
Schema 2.23	Darstellung der verschiedenen Bis(sulfoximin)-Boran-Komplexe A-C. ....	29
Schema 2.24	Kupfer(II)-katalysierte 1,4-Addition von Diethylzink and Cyclohexanon unter Verwendung der Bis(sulfoximin)-Liganden <b>16</b> , <b>89</b> oder <b>92</b> .....	31
Schema 2.25	Kupfer-katalysierte Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des dichlorierten Bis(sulfoximin)s <b>92</b> als Liganden. ....	31
Schema 2.26	Synthese eines heterobimetallischen Bis(sulfoximin)-Komplexes <b>107</b> nach <i>Spoehr</i> . ....	32
Schema 2.27	CDC-Kupplung unter Verwendung des Bis(sulfoximin)-Heterobimetallkomplexes <b>107</b> . ....	32
Schema 2.28	Geplante Synthese des Bis(sulfoximin)s <b>22</b> über eine oxidative Iminierung am Bis(sulfoxid) <b>110</b> , das aus dem Andersen-Reagenz <b>51</b> zugänglich ist. ....	34
Schema 2.29	Versuchte Iminierungsreaktionen am geminalen Bis(sulfoxid) <b>110</b> . ....	34
Schema 2.30	Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese des Zielmoleküls <b>22</b> über eine Kupplung der beiden Schwefel(VI)-Bausteine <b>115</b> und <b>116</b> . ....	35
Schema 2.31	Synthese der beiden Sulfoximinbausteine <b>115</b> und <b>116</b> , Kupplung zu den beiden Bis(sulfoximin)en <b>114</b> und <b>120</b> und gescheiterte <i>N</i> -Entschützung. ....	35
Schema 2.32	Synthese der Bis(sulfoximin)e <b>122</b> und <b>123</b> und Versuche zur oxidativen Abspaltung der Seitenkette mittels CAN. ....	36
Schema 2.33	Synthesesequenz zur Darstellung des zyklischen Sulfonimidats <i>rac</i> - <b>20</b> . ....	37
Schema 2.34	Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s <i>rac</i> - <b>128</b> mit dem isomeren Bis(sulfoximin) <i>rac</i> - <b>129</b> als Nebenprodukt. ....	37
Schema 2.35	Erste Synthese des <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <i>rac</i> - <b>22</b> . ....	38
Schema 3.1	Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung von enantiomerenreinem <b>22</b> ausgehend von enantiomerenreinem <b>19</b> über eine stereoselektive Strecker Synthese oder von racemischem <b>19</b> mit anschließender Racematspaltung.....	39
Schema 3.2	Die von <i>Vilavain</i> beschriebene asymmetrische Strecker-Reaktion zur Darstellung des Nitrils <b>132</b> und die saure Hydrolyse zur unnatürlichen Aminosäure <b>19</b> . ....	40
Schema 3.3	Herstellung des <i>N</i> -geschützten Imins <b>131</b> . ....	40

Schema 3.4	Zweistufensynthese zur Herstellung des Aminoalkohols <b>133</b> ausgehend von ( <i>S</i> )-Phenylalanin ( <b>135</b> ). ....	40
Schema 3.5	Darstellung des zyklischen Sulfonimidats <i>rac</i> - <b>20</b> ausgehend von <i>para</i> -Methoxybenzaldehyd ( <b>130</b> ). ....	42
Schema 3.6	Herstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s <i>rac</i> - <b>128</b> und dessen Isomer <i>rac</i> - <b>129</b> . ....	43
Schema 3.7	TBS-Schützung der Hydroxygruppen von <i>rac</i> - <b>128</b> und DDQ-induzierte oxidative Spaltung zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <i>rac</i> - <b>22</b> . ....	43
Schema 3.8	Umsetzung von <i>rac</i> - <b>22</b> und (+)-CSA und Röntgenstrukturanalyse des daraus resultierenden diastereomeren Salzes <b>140</b> . ....	44
Schema 3.9	Freisetzung des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> aus dem Salz <b>140</b> . ....	44
Schema 3.10	Retrosynthetische Analyse von <b>22</b> über eine $\beta$ -Eliminierung. ....	45
Schema 3.11	Geplante Fluorid-induzierte $\beta$ -Eliminierung zu <b>22</b> über das Silyl-bis(sulfoximin) <b>142</b> . ....	45
Schema 3.12	Mesylierung der Hydroxyfunktionen von <b>16</b> und nachfolgende gescheiterte Silylierungen. ....	46
Schema 3.13	Versuchte Synthese des disilylierten Bis(sulfoximin)s <b>145</b> . Stattdessen wurde das dibromierte Bis(sulfoximin) <b>146</b> erhalten. ....	47
Schema 3.14	Mögliche Metall-induzierte $\beta$ -Eliminierung zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>22</b> aus einem dihalogenierten Bis(sulfoximin) <b>147</b> . ....	48
Schema 3.15	Synthese des dibromierten Bis(sulfoximin)s <b>146</b> und dessen umgelagerten Isomers <b>151</b> über die Aziridiniumzwischenstufen <b>149</b> bzw. <b>150</b> . ....	48
Schema 3.16	Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung zu <b>22</b> ausgehend von dem umgelagerten Bis(sulfoximin) <b>151</b> . ....	51
Schema 3.17	Mögliche Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung unter Ausbildung eines diiodierten Bis(sulfoximin)s <b>153</b> . ....	52
Schema 3.18	One-Pot-Reaktion zu den diiodierten Bis(sulfoximin)en <b>153</b> , <b>154</b> und <b>155</b> ausgehend von dem Bis(sulfoximin) <b>16</b> . ....	52
Schema 3.19	Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung zu <b>22</b> ausgehend von dem diiodierten Bis(sulfoximin) <b>153</b> . ....	53
Schema 3.20	Vergleich der beiden Synthesewege einerseits über das dibromierte Bis(sulfoximin) <b>146</b> und andererseits über das diiodierte Bis(sulfoximin) <b>153</b> zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> . ....	53
Schema 3.21	Schützung der Iminofunktion von <b>22</b> als TMS-Ether. ....	54
Schema 3.22	Schützung der Iminofunktion von <b>22</b> als TBS-Ether. ....	55
Schema 3.23	Versuch zur Methylierung der Iminofunktion von <b>22</b> und Bildung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s <b>158</b> . ....	55
Schema 3.24	Optimierte Reaktionsführung zur Darstellung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s <b>158</b> . ....	56

Schema 3.25	Versuchte Methylierung der Iminofunktionen von <b>22</b> unter Eschweiler-Clarke-Bedingungen....	57
Schema 3.26	Zweistufige Synthese des dimethylierten <i>N</i> -unsubstituierten Bis(sulfoximin)s <b>144</b> . ....	58
Schema 3.27	Synthese des ditrietylierten Bis(sulfoximin)s <b>164</b> . ....	58
Schema 3.28	Von <i>Roesky</i> und <i>Tye</i> entwickelte Protokolle zur Darstellung von Phosphan-Sulfoximinien mit direkten Stickstoff-Phosphor-Bindungen.....	59
Schema 3.29	Gescheiterte Synthese zur Darstellung des diphosphanylierten Bis(sulfoximin)s <b>169</b> . ....	59
Schema 3.30	Versuchte Kupfer(I)-katalysierte <i>N</i> -Arylierung des Bis(sulfoximin)s <b>22</b> . ....	60
Schema 3.31	Versuche zur Darstellung von <b>170</b> in Anlehnung an die von <i>Harmata</i> beschriebenen Ergebnisse unter der Verwendung der gezeigten Phosphanliganden <b>171-173</b> . ....	61
Schema 3.32	Versuchte Synthese von <b>170</b> unter Verwendung von Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> als Palladiumquelle und <b>172</b> als Liganden. ....	62
Schema 4.1	Postulierte Übergangszustände <b>194</b> und <b>195</b> der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion mit <b>158</b> als chiralen Liganden. ....	74
Schema 4.2	Austausch des Chlorid-Anions gegen Hexafluoroantimonat zur Verbesserung des Katalysatorsystems in der Pd-katalysierten AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s <b>158</b> . ....	78
Schema 4.3	Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten AAA mit der BSA-Methode nach <i>Trost</i> [H-Nu = H-CH(CO <sub>2</sub> Me) <sub>2</sub> ]. ....	79
Schema 4.4	Postulierte Übergangszustände <b>202</b> (major) und <b>203</b> (minor) für die Pd-katalysierte AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s <b>158</b> als Liganden. ....	80
Schema 4.5	Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und Cyclopentadien ( <b>30</b> ) unter Verwendung des vierfach methylierten Liganden <b>158</b> . ....	81
Schema 4.6	Palladium-katalysierte AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s <b>158</b> als Liganden. ....	89
Schema 5.1	Titan-katalysierte „stereoselektive“ Strecker Synthese zur Darstellung des Nitrils <b>132</b> . ....	92
Schema 5.2	Versuche zur Racematspaltung von <i>rac</i> - <b>22</b> .....	92
Schema 5.3	Erste stereoselektive Synthese des geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> . ....	93
Schema 5.4	Synthetisierte Derivate des <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s <b>22</b> . ....	93
Schema 5.5	Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion als Testreaktion für die neu synthetisierten Bis(sulfoximin)-Liganden. ....	94
Schema 5.6	Untersuchungen zur Substratbreite der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung verschiedener Diene. ....	95
Schema 5.7	Pd-katalysierte allylische Substitution mit verschiedenen Bis(sulfoximin)en als Liganden. ....	95
Schema 5.8	Beispielreaktion für die Anwendung des Seltenerd-Bis(sulfoximin)-Komplexes <b>212</b> in asymmetrischen Hydroaminierungsreaktionen. ....	97

---

Schema 5.9	Möglicher Synthesewege zur Darstellung diphosphanylierter Bis(sulfoximin)s mit unterschiedlichen Seitenkettenlängen.....	98
------------	--	----

---

# Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 2.1	Anwendung der Bis(sulfoximin)e <b>75</b> in Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen. ....	24
Tabelle 2.2	Anwendung der verschiedenen Bis(sulfoximin)-Boran-Komplexe A-C in der asymmetrische Reduktion von Acetophenon ( <b>100</b> ) zum Alkohol ( <i>R</i> )- <b>101</b> .....	30
Tabelle 3.1	Asymmetrische Strecker-Reaktionen zu dem Nitril <b>132</b> unter Variation der Temperatur und der Ansatzgröße.....	41
Tabelle 3.2	Optimierungsversuche zur Metall-induzierten $\beta$ -Eliminierung zum <i>N</i> -unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) <b>22</b> .....	50
Tabelle 3.3	Versuche zur Darstellung verschiedener <i>N</i> -arylierter geminaler Bis(sulfoximin)e über eine nukleophile aromatische Substitution.....	64
Tabelle 4.1	Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil <b>104</b> und Cyclopentadien ( <b>30</b> ) unter Verwendung diverser Bis(sulfoximin)e als Liganden. ....	69
Tabelle 4.2	Untersuchung des Gegenioneinflusses auf die Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion. ....	71
Tabelle 4.3	Untersuchung der konstitutionellen Breite in der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s <b>158</b> als Liganden.....	72
Tabelle 4.4	Palladium-katalysierte AAA unter Variation des bis(sulfoximinischen) Liganden. ....	76
Tabelle 4.5	Optimierung der Reaktionsparameter der Pd-katalysierten AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s <b>158</b> als Liganden. ....	77
Tabelle 4.6	Energien und Geometrie-Parameter der Übergangszustände aus den in Abbildung 4.10 gezeigten Strukturen.....	88



# Abkürzungsverzeichnis

AAA	asymmetrische allylische	GC	Gaschromatographie
	Alkylierung	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits-
abs.	absolutiert		chromatographie
Äquiv.	Äquivalent(e)	hfc	[3-(Heptafluoropropyl-
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimethyl-		hydroxymethylen)-(+)-
	silyl)acetamid		campherat]
ber.	berechnet	HMDS	Hexamethyldisilazan
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat	konz.	konzentriert
CDC	kreuzdehydrogenative	min	Minuten
	Kupplung	Ms	Mesyl, Methansulfonyl
CSA	Camphersulfonsäure	MSH	<i>ortho</i> -Mesitylensulfonsäure-
DC	dünnschichtchromato-		hydroxylamin
	graphisch	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DCM	Dichlormethan	PE	Petrolether
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-	PLE	Schweineleberesterase
	benzochinon	PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss	RT	Raumtemperatur
DET	Diethyltatrat	Sdp.	Siedepunkt
DFT	Dichte-Funktional-Theorie	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
DMA	<i>N,N'</i> -Dimethylacetamid	TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
DMAP	4- <i>N,N'</i> -Dimethylamino-	TBS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
	pyridin	Tf	triflat, trifluormethan-sulfonyl
DMEDA	<i>N,N'</i> -Dimethylethylendi-amin	THF	Tetrahydrofuran
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid	TIPT	Tetra- <i>iso</i> -Propyltitanat
DMM	Malonsäuredimethylester	TMS	Trimethylsilyl
DMSO	Dimethylsulfoxid	TMS-CN	Trimethylsilylcyanid
DPPA	1,3-Diphenylpropyl-2-en-1-	Tr	Triphenylmethyl
	acetat	Ts	Tosyl, <i>para</i> -Tolylsulfonyl
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss		
EE	Essigsäureethylester		
ESI	Elektrospray-Ionisation		



---

# 1 Motivation und Aufgabenstellung

---

Die Entwicklung von Methoden zur Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen hat in den vergangenen Jahrzehnten erheblich an Bedeutung gewonnen. Die Erkenntnis, dass zueinander enantiomere Moleküle in chiralen Umgebungen unterschiedliche Auswirkungen haben können, begründet diesen Sachverhalt. Dieser Aspekt spielt vor allem in der pharmakologischen Forschung eine große Rolle.<sup>[1]</sup> Die verschiedenen konfigurativen Isomere von Wirkstoffen, die ein oder mehrere chirale Zentren besitzen, können im menschlichen Organismus zu stark unterschiedlichen Reaktionen führen.<sup>[2]</sup>

In seltenen Fällen zeigen beide Stereoisomere die gleiche Aktivität und Selektivität, so dass diese Wirkstoffe in racemischer Form verabreicht werden können. Als Beispiel hierfür sei Mexiletin **1**<sup>[3]</sup> (Antiarrhythmikum, Abbildung 1.1) genannt.

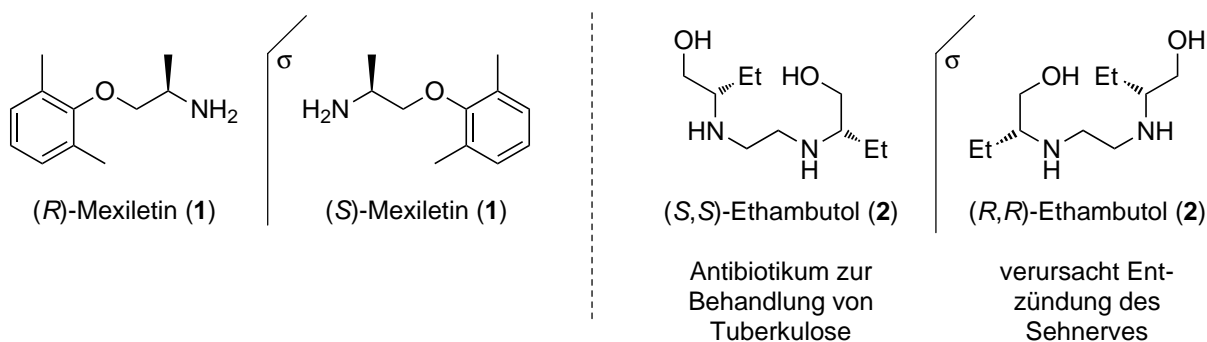


Abbildung 1.1 Mexiletin (**1**), ein Wirkstoff dessen beide Enantiomere die gleiche Aktivität und Selektivität besitzen; Ethambutol (**2**), ein Wirkstoff, dessen beide Enantiomere im menschlichen Organismus unterschiedliche Wirkungen hervorrufen.

Das in Abbildung 1.1, links gezeigte Beispiel spiegelt allerdings nur einen sehr geringen Prozentsatz aller zugelassenen Medikamente wider. In den meisten Fällen rufen verschiedenartige Isomere entweder überhaupt keine oder aber unterschiedliche, im schlimmsten Fall toxische Wirkungen im menschlichen Organismus hervor.

Neben dem Thalidomid des „Contergan-Skandals“ in den 60er Jahren<sup>[4]</sup> kann in diesem Zusammenhang auch der Wirkstoff Ethambutol **2** angeführt werden (Abbildung 1.1, rechts).<sup>[5]</sup>

Während (*S,S*)-**2** als Antibiotikum gegen Tuberkulose-Erkrankungen eingesetzt wird,<sup>[6]</sup> verursacht (*R,R*)-**2** eine Entzündung des Sehnervs, was bis zur Erblindung führen kann.<sup>[7]</sup> Aufgrund dieser potentiellen Gefahren erfolgt eine Zulassung chiraler Wirkstoffe erst nach Prüfung der Wirkungen aller möglichen Stereoisomere auf den menschlichen Organismus.<sup>[8]</sup>

Da ein organisches Molekül, das *n* verschiedene Chiralitätszentren besitzt, in  $2^n$  Stereoisomeren vorliegen kann, befasst sich ein großer Teil der Organischen Chemie mit der selektiven Darstellung von isomeren Verbindungen. Hierfür stehen im Prinzip verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die in Abbildung 1.2 skizziert dargestellt sind.

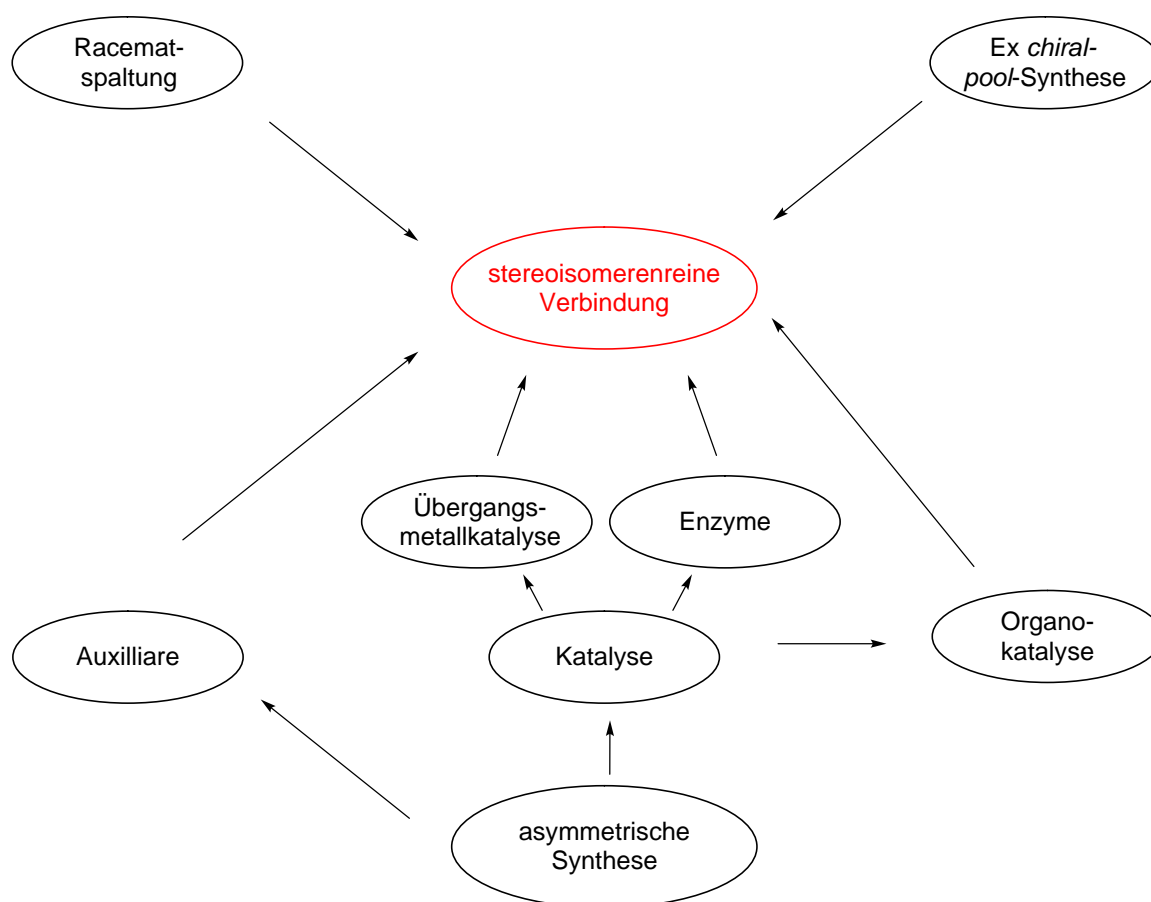
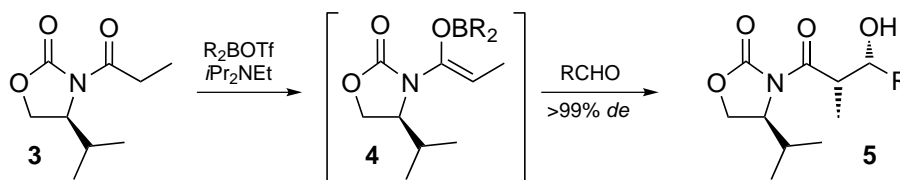


Abbildung 1.2 Fließschema der Synthesemöglichkeiten zur Darstellung enantiomerenreiner Verbindungen.

Während bei der Racematspaltung die Hälfte des synthetisierten Materials in den meisten Fällen verworfen wird, ist man bei den *ex-chiral-pool*-Synthesen auf geeignete Ausgangsmaterialien angewiesen, die entweder überhaupt nicht oder nur als ein Isomer zur Verfügung stehen.

Demgegenüber steht das Konzept der asymmetrischen Synthese, die sich in die zwei gezeigten Gebiete der Auxilliar-basierten Synthese und der asymmetrischen Katalyse aufteilt.

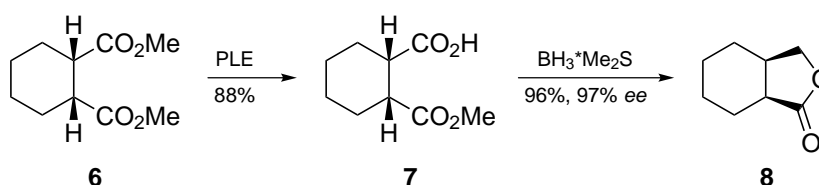
Unter der Auxilliar-basierten Synthese versteht man die Verwendung von stereo-isomerenreinen (oft enantiomerenreinen) Hilfsstoffen, die an ein Substrat angebracht werden, um im Folgenden eine stereodifferenzierende Reaktion auszuüben. Als Beispiel sei hier der Einsatz der von *Evans* entwickelten stereoselektiven Aldol-Addition unter Einsatz chiraler Oxazolidinone des Typs **3** genannt (Schema 1.1).<sup>[9]</sup>



Schema 1.1 Auxilliar-basierte Aldol-Addition nach *Evans*.

Über die jeweiligen Bor-Enolate **4** werden die entsprechenden Additionsprodukte **5** in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten erhalten. Der Nachteil dieser Synthesemethode besteht in dem stöchiometrischen Einsatz des entsprechenden Auxilliars. Weiterhin addieren sich mit dem Anbringen und dem Entfernen zwei zusätzliche Stufen zur Gesamtsynthese hinzu.<sup>[10]</sup>

Bei Enzymen handelt es sich um Proteine, deren aktive Zentren strukturell so konzipiert sind, dass geeignete Substrate in einer definierten Art und Weise fixiert, aktiviert und transformiert werden können.<sup>[11]</sup> Als Beispiel hierfür sei die Schweineleberesterase (PLE) genannt, eines der am häufigsten verwendeten Enzyme.<sup>[12-13]</sup> Diese findet unter anderem als Katalysator in stereoselektiven Hydrolysen von Diestern Anwendung. Wie in Schema 1.2 gezeigt, kann dabei der zyklische *meso*-Diester **6** in zwei Stufen zum Lacton **8** über die Monocarbonsäure **7** in sehr guter Ausbeute und mit hoher Enantioselektivität erhalten werden.<sup>[14]</sup>



Schema 1.2 PLE-katalysierte enantioselektive Hydrolyse des *meso*-Diesters **6** mit anschließender Reduktion und Ringschluss zu dem Lacton **8**.

Bei der Anwendung von Enzymen stellt sich allerdings immer wieder die Problematik der geringen Substratbreite, da Enzyme sehr substratspezifisch arbeiten und somit nicht in allen stereoselektiven Umsetzungen einsetzbar sind. Ebenso beschränkt sich deren Verfügbarkeit meist auf eine enantiomere Form, so dass oft nur ein Stereoisomer des gewünschten Produkts zugänglich ist.<sup>[15]</sup>

Unterstützt von der Aussage *E. Jacobsens*, dass die fundamentalen Prinzipien der asymmetrischen Katalyse mit Enzymen oder kleinen Molekülen übereinstimmen,<sup>[16]</sup> wurden in den letzten Jahrzehnten große Anstrengungen unternommen, Katalysatorsysteme, die Produkte in hohen Stereoselektivitäten liefern und zusätzlich eine große Substrattoleranz besitzen, in Anlehnung an enzymatische Systeme zu entwickeln,.

Neben dem Konzept der Organokatalyse,<sup>[17]</sup> welches hier nicht näher ausgeführt werden soll, steht dabei die Entwicklung von Übergangsmetall-Komplexen als Katalysatorsysteme im Vordergrund. Dabei werden meist chirale Liganden als Träger der chiralen Information verwendet, die im Gegensatz zu den weiter oben angesprochenen Auxilliar-basierten Systemen nur in äußerst geringen Mengen zugesetzt werden müssen.

Innerhalb dieser Forschungen haben sich sogenannte „privilegierte Liganden“ herauskristallisiert (Abbildung 1.3).<sup>[15]</sup>

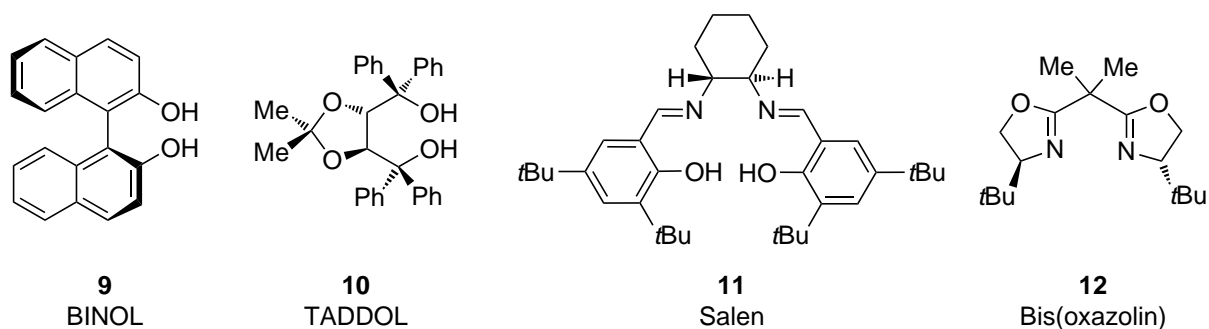


Abbildung 1.3 Auswahl an „privilegierte Liganden“ für die asymmetrische Katalyse.

Die hier aufgeführten Verbindungen haben sich in unterschiedlichen Metall-katalysierten Reaktionen, wie z.B. asymmetrischen Aldol-Additionen (**9**),<sup>[18]</sup> enantioselektiven Alkylierungen von Aldehyden (**10**),<sup>[19]</sup> Epoxidierungen (**11**)<sup>[20]</sup> oder asymmetrischen Diels-Alder Reaktionen (**12**),<sup>[21]</sup> als Liganden bewährt. Weiterhin weisen sie als Symmetrieelement eine  $C_2$ -Achse auf, was die Anzahl an möglichen Reaktionskanälen halbiert und dadurch eine Vorhersage der chiralen Induktion erleichtert.<sup>[22]</sup>

Die Koordination eines zentralen Übergangsmetalls erfolgt bei den in Abbildung 1.3 gezeigten Liganden auf unterschiedlichen Arten und Weisen. Während die Liganden **9** bis **11** über Sauerstofffunktionalitäten verfügen, wird bei dem Bis(oxazolin)-Liganden **12** die Koordination eines Übergangsmetalls einzig und allein durch die beiden Iminio-Stickstoffatome ( $NC_{sp^2}, NC_{sp^2}$ -Funktionalität) in einem 6-gliedrigen Chelatring bewerkstelligt, was durch diverse Röntgenstrukturanalysen gezeigt werden konnte.<sup>[23-25]</sup>

Diese Strukturelemente finden sich ebenfalls in der Stoffklasse der  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)e wieder, die vor allem von *Bolm* und *Harmata* beschrieben wurden

(Abbildung 1.4). Der Unterschied zu den etablierten Salen- oder Bis(oxazolin)-Liganden besteht in der Art und Weise der Verknüpfung des Iminostickstoffs mit dem Liganden-Rückgrad. Während bei den Liganden **11** und **12** (Abbildung 1.3) diese Stickstoffatome über eine Doppelbindung mit einem Kohlenstoffatom verbunden sind, existiert bei der Stoffklasse der Bis(sulfoximin)e eine Verknüpfung der Iminofunktionen mit stereogenen Schwefel- atomen. Die formale Doppelbindung kann als eine Mischung aus Doppel- und Einfach- bindung angesehen werden, was durch Röntgenstrukturanalysen von Sulfoximinen und Bis(sulfoximin)en anhand der Bindungslängen aufgezeigt werden konnte.<sup>[26-32]</sup> Somit steht formal dem Stickstoffatom mehr Elektronendichte zur Verfügung, die sich in einer eventuell besseren Koordinationseigenschaft gegenüber Übergangsmetallen widerspiegelt.

Die in Abbildung 1.4 dargestellten  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)e **13-15**, deren Gemeinsamkeit in der Verknüpfung der Sulfonylimidoyl-Gruppen über eine  $C_2$ -Brücke besteht, wurden erfolgreich sowohl in Kupfer-katalysierten Diels-Alder<sup>[33]</sup> und Hetero-Diels-Alder Reaktionen<sup>[34-35]</sup> als auch in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen<sup>[36-37]</sup> eingesetzt.

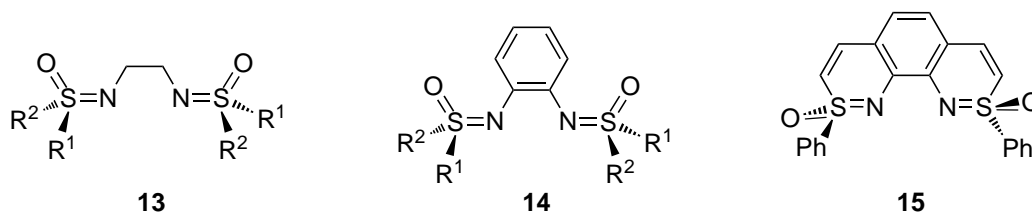
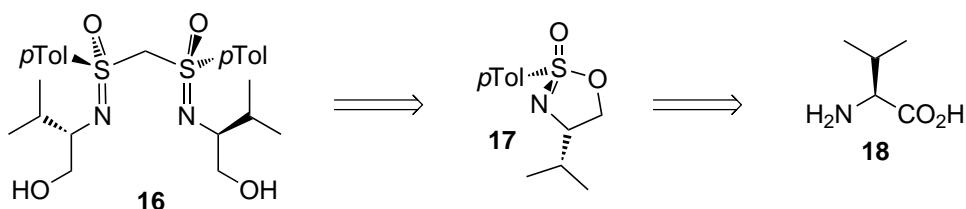


Abbildung 1.4 Von *Bolm* (**13** und **14**) und *Harmata* (**15**) beschriebene  $C_2$ -symmetrische Bis(sulfoximin)e.

Die Arbeitsgruppe *Reggelin* stellte im Jahr 2004 das erste enantiomerenreine Bis(sulfoximin) **16** vor, dessen Sulfoximin-Funktionalitäten über eine Methylenbrücke miteinander verknüpft sind. Verbindung **16** lässt sich in einer einstufigen Synthese ausgehend von dem zyklischen Sulfonylimidat **17** (Schema 1.3) darstellen, welches über eine vierstufige Synthesesequenz aus (*S*)-Valin (**18**) zugänglich ist.<sup>[32]</sup>

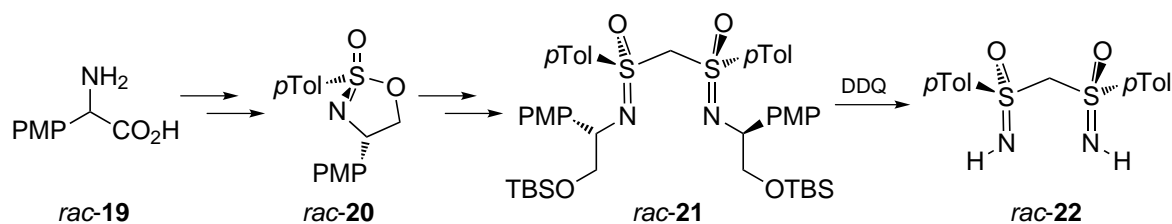


Schema 1.3 Geminales Bis(sulfoximin) **16** nach *Reggelin* und dessen Ausgangssubstanz **17**.

Verbindung **16** und Derivate davon konnten als Liganden mit mäßigem Erfolg sowohl in asymmetrischen Reduktionen von Acetophenon als auch in Diethylzink-Additionen an

Benzaldehyd eingesetzt werden (Enantiomerenüberschüsse bis max. 48%).<sup>[32]</sup> Im Gegensatz zu den in Abbildung 1.4 gezeigten Bis(sulfoximin)en besitzt **16** neben den chiralen Schwefelatomen zusätzliche stereogene Kohlenstoffatome. Das möglicherweise kontraproduktive Zusammenwirken dieser beiden verschiedenartigen Zentren könnte als Grund für die moderaten Stereoselektivitäten in der Katalyse herangezogen werden (*mismatched*-Fall).

Um nun einen methylenverbrückten Bis(sulfoximin)-Liganden zu generieren, dessen asymmetrische Induktion ausschließlich durch die stereogenen Schwefelatome hervorgerufen wird, wurde die am Stickstoff befindliche Seitenkette abgespalten. *Kaiser* konnte im Rahmen seiner Dissertation unter Verwendung eines neuen zyklischen, diastereomerenreinen Sulfonimidats *rac*-**20** (Schema 1.4), das er aus der unnatürlichen Aminosäure *rac*-**19** erhielt, das geminale Bis(sulfoximin) *rac*-**21** generieren. Durch eine DDQ-induzierte oxidative Spaltung wurde mit *rac*-**22** anschließend zum ersten Mal ein doppelt *N*-unsubstituiertes geminales Bis(sulfoximin) synthetisiert.<sup>[38-39]</sup>



PMP = *p*MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Schema 1.4 Erste Synthese des geminalen *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s *rac*-**22** nach *Kaiser*.

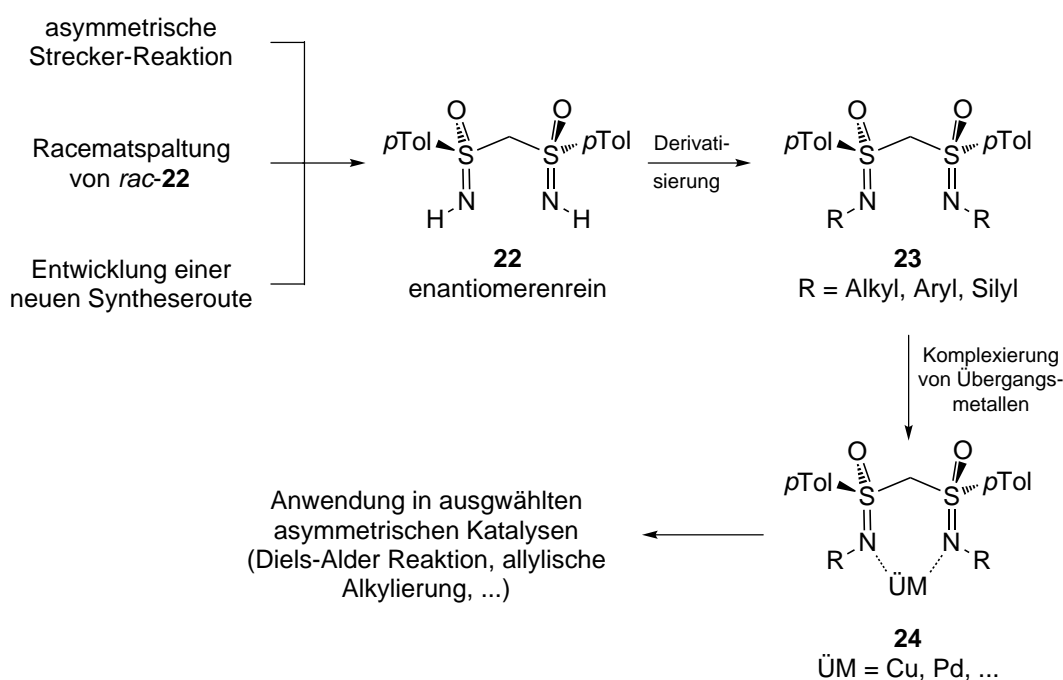
Verbindung *rac*-**22**, dessen Synthese sich bis dato als sehr anspruchsvoll erwiesen hat,<sup>[32]</sup> bietet nun die Möglichkeit, eine ganze Familie neuartiger Bis(sulfoximin)-Liganden durch Derivatisierung an den Stickstofffunktionen zu erzeugen. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass *rac*-**22** bislang nur in racemischer Form erhalten wurde.

Zur Verwendung in der asymmetrischen Katalyse stellt sich die Notwendigkeit, enantiomerenreines **22** zu isolieren, was unter anderem Ziel der hier vorliegenden Arbeit war. Zu diesem Zweck sollten verschiedene Ansätze verfolgt werden (Schema 1.5). Dazu gehörte einerseits die von *Kaiser* beschriebene Synthese ausgehend von der enantiomerenreinen Aminosäure **19**, welche durch eine asymmetrische Strecker-Reaktion zugänglich sein könnte. Andererseits besteht die Möglichkeit nach Isolation racemischen Materials des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s eine Racematspaltung zur Trennung der beiden Enantiomere durchzuführen.



Die Entwicklung einer neuen Syntheseroute zu **22** ausgehend von dem literaturbekannten Bis(sulfoximin) **16** (siehe Schema 1.3) sollte erst nach Versagen der eben angesprochenen Zugangswege in Angriff genommen werden.

Nach Charakterisierung von enantiomerenreinem **22**, den dazugehörigen Untersuchungen hinsichtlich der Koordinationsfähigkeit gegenüber Übergangsmetallen und eventuellen Derivatisierungen zu Bis(sulfoximin)en des Typs **23**, sollte die Anwendbarkeit als Ligand in asymmetrischen Katalysen aufgezeigt werden, wozu ebenfalls das Verständnis der Funktionsweise des Liganden (Aktivierung eines Substrats, asymmetrische Induktion, usw.) gehörte (Schema 1.5).



Schema 1.5 Ziele der vorliegenden Arbeit.

In den folgenden Kapiteln soll zunächst sowohl auf die Entwicklung etablierter  $\text{NC}_{\text{sp}^2}$ ,  $\text{NC}_{\text{sp}^2}$ -Liganden als auch auf solcher mit chiralen Heteroatomen und deren Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse eingegangen werden. Anschließend wird die Stoffklasse der Sulfoximine und Bis(sulfoximin)e, deren stereoselektive Synthesen und ihre Verwendung als Liganden in der Übergangsmetall-Katalyse näher beleuchtet.

---

## 2 Stand der Forschung

---

In den folgenden Unterkapiteln wird zunächst auf etablierte  $C_2$ -symmetrische Ligandensysteme eingegangen, deren strukturelle und katalytische Eigenschaften ein Leitbild für die Entwicklung  $C_2$ -symmetrischer Bis(sulfoximin)e darstellen. Dabei soll der Fokus auf Liganden liegen, deren Asymmetrie einerseits auf einem chiralen Kohlenstoff-Rückgrat und andererseits auf chiralen Heteroatomen beruht. Der Abschluss des Kapitels bildet die Vorstellung bekannter stereoselektiver Synthesemöglichkeiten von Sulfoximinen und die Verwendung  $C_2$ -symmetrischer Bis(sulfoximin)e als Liganden in der Übergangsmetall-Katalyse.

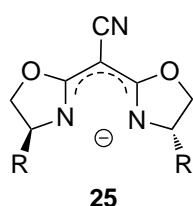
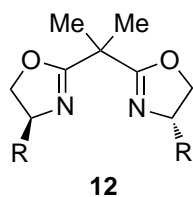
---

### 2.1 $NC_{sp^2}, NC_{sp^2}$ -Liganden in der asymmetrischen Katalyse

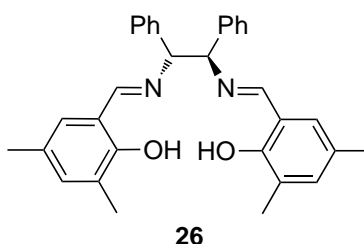
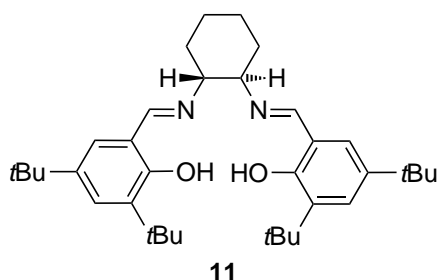
---

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, haben sich einige Liganden in der Übergangsmetall-Katalyse als so genannte „privilegierte Liganden“ herauskristallisiert. Dabei handelt es sich neben den für die vorliegende Arbeit weniger interessanten BINOLe und TADDOLe um  $C_2$ -symmetrische, mehrzählige Liganden, die eine  $NC_{sp^2}, NC_{sp^2}$ -Koordinationssphäre besitzen. Eine Übersicht der bekanntesten Stellvertreter ist in Abbildung 2.1 wiedergegeben.

Bis(oxazolin)-artige Liganden



Salen-artige Liganden



Bipyridin-artige Liganden

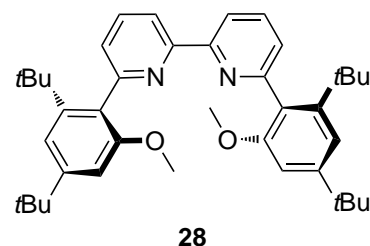
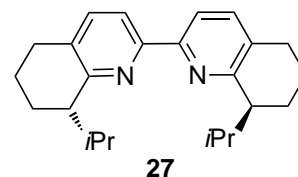
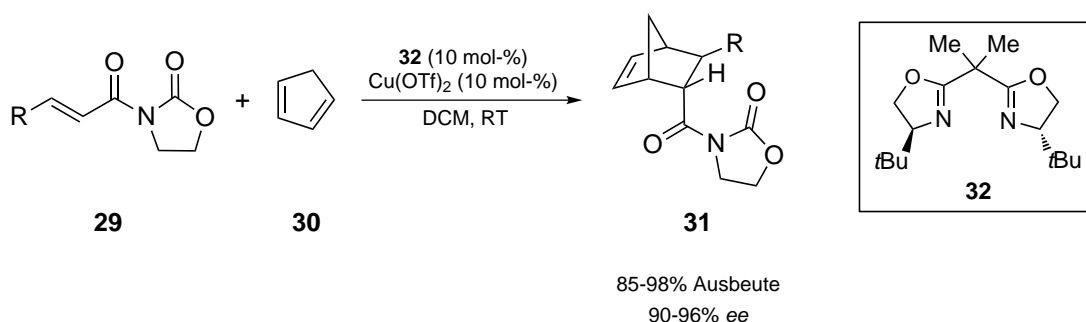


Abbildung 2.1 Ausgewählte Vertreter von  $C_2$ -symmetrischen  $NC_{sp^2}, NC_{sp^2}$ -Liganden.

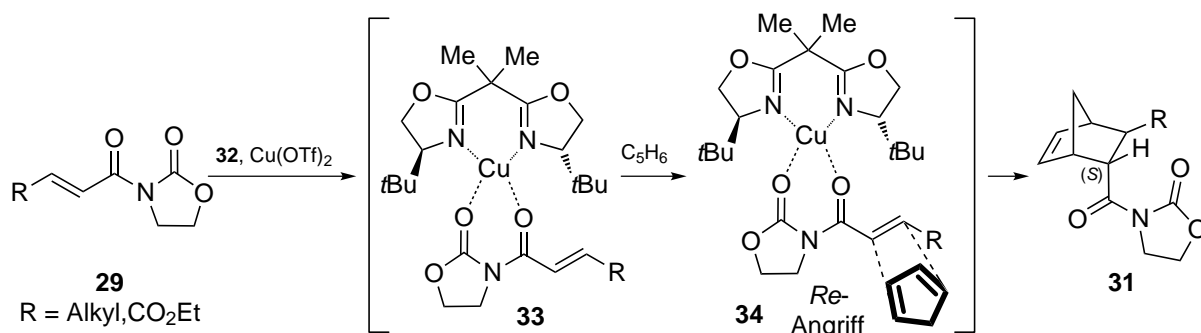
Eine der bekanntesten Ligandenklassen stellen die Bis(oxazolin)e des Typs **12** oder deren „natürliche Vorläufer“ (z.B. die eng verwandten Semicorrine **25**) dar (Abbildung 2.1, links)<sup>[40]</sup> dar. Ihre Synthese erfolgt meist aus leicht zugänglichen chiralen Aminoalkoholen bzw. Aminosäuren.<sup>[41]</sup> Evans konnte Vertreter des Typs **12** erfolgreich in diversen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen (z.B. Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen mit dem Bis(oxazolin) **32**, Schema 2.1)<sup>[42]</sup> einsetzen und dabei sowohl eine hohe Katalysator-Aktivität als auch -Selektivität beobachten.<sup>[43]</sup>



Schema 2.1 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion unter Einsatz des Bis(oxazolin)s **32** als Liganden.

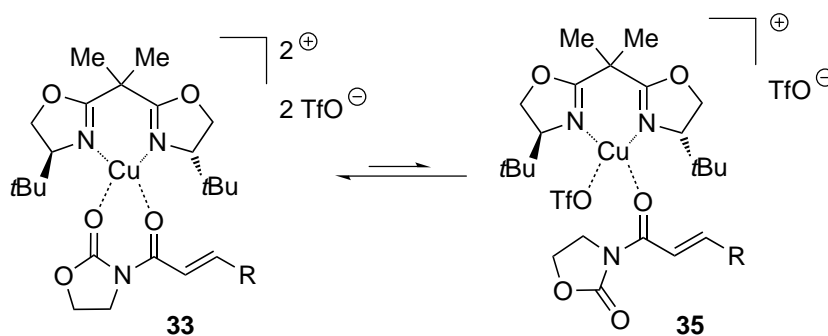
Bei der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion erfolgt die Aktivierung des Dienophils über eine Koordination von **29** an den Bis(oxazolin)-Kupferkomplex über die beiden Carbonylgruppen (Katalysator-Substrat-Komplex **33**, Schema 2.2). Die Geometrie am Metall-Zentralatom in **33** konnte durch Röntgenstrukturanalyse und theoretische Berechnungen als

eine verzerrt quadratisch-pyramidale Koordination ermittelt werden.<sup>[42]</sup> Anschließend erfolgt ein  $\alpha(\text{C}=\text{O})$ -*Re*-Seitenangriff des Diens an die Doppelbindung des Dienophils (Übergangszustand **34**) und liefert somit das Katalyseprodukt **31** mit einem (*S*)-konfigurierten Stereozentrum.



Schema 2.2 Postulierter Übergangszustand der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des Bis(oxazolin)s **32** als Liganden.

Im Rahmen dieser Studien fand man eine ausgeprägte Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs von den verwendeten Gegenionen. So zeigten nicht-kordinierende Gegenionen, wie z.B. das  $\text{SbF}_6^-$ -Anion, eine um den Faktor 20 höhere Katalysatoraktivität als das Triflat-Anion. Dies lässt sich mit der Tatsache erklären, dass sich mit Triflat als Gegenion ein Gleichgewicht zwischen den beiden Katalysator-Substrat Komplexen **33** und **35** (Schema 2.3) einstellt.<sup>[44]</sup>

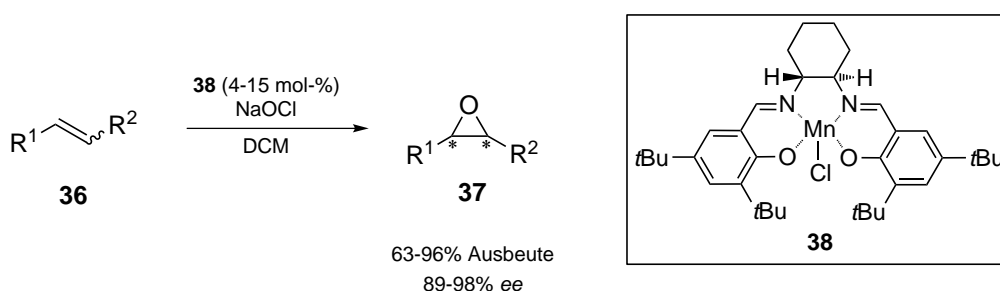


Schema 2.3 Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Substrat-Katalysator-Komplexen **33** und **35** bei Verwendung des koordinierenden Gegenions Triflat.

Im Komplex **35** ist eine Koordinationsstelle des Kupferkations durch das koordinierende Gegenion Triflat belegt, was in einer Art Deaktivierung des Übergangmetalls im katalytisch aktiven Zentrum resultiert.

Eine enorme Bedeutung in der Metallkatalyse kommt neben den besprochenen Bis(oxazolin)-Liganden auch den etablierten Salen-artigen Liganden (Abbildung 2.1, Mitte) zu, die in der Regel über die Reaktion chiraler Amine mit entsprechenden Aldehyden zu Schiff'schen

Basen zugänglich sind. Hinsichtlich der Anwendung als Ligand in der asymmetrischen Katalyse spielt vor allem Salen **11** eine wichtige Rolle, das zusätzlich weitere Donorfunktionen in Form der beiden Hydroxy-Gruppen aufweist. So konnte vor allem die Arbeitsgruppe *Jacobsen* in Mangan-katalysierten Epoxidierungen von disubstituierten Olefinen unter Einsatz des Mangankomplexes **38** (Schema 2.4) das Potential dieser Substanzklasse aufzeigen.<sup>[20]</sup>



Schema 2.4 Allgemeine Mangan(V)-katalysierte Epoxidierung nach *Jacobsen*.

Weitere Anwendungen von Salenen finden sich in asymmetrischen Hydroxylierungen,<sup>[45]</sup> Cyclopropanierungen,<sup>[46]</sup> Epoxid-Ringöffnungen<sup>[47]</sup> und Hetero-Diels-Alder Reaktionen.<sup>[48]</sup>

Im Vergleich zu den bisher diskutierten Bis(oxazolin)- und Salen-Liganden finden sich die Bipyridin-Liganden (Abbildung 2.1, rechts) seltener in katalytischen Anwendungen wieder, da sich ihre Synthese im Vergleich zu den zuletzt genannten aufwändiger gestaltet. Dennoch zeigen auch diese Verbindungen hohe Aktivität und Selektivität in Rhodium-katalysierten Hydrosilylierungen (**27**)<sup>[49]</sup> und Kupfer-katalysierten Cyclopropanierungen (**28**).<sup>[50]</sup>

Allen bis hier vorgestellten Liganden ist gemein, dass sie Übergangsmetalle über eine Stickstoff-Stickstoff-Koordinationszange komplexieren und die Quelle ihrer Asymmetrie von chiralen Kohlenstoff-Rückgrat herrühren. Da diese Zentren einfach aufzubauen und zu kontrollieren sind, werden diese Liganden gerne in der asymmetrischen Katalyse angewendet. Dennoch existieren auch Katalysatorsysteme, deren Liganden stereogene Heteroatome enthalten. Diese Ligandenklasse wird im Folgenden kurz näher erläutert.

---

## 2.2 Liganden mit chiralen Heteroatomen als Ursprung der asymmetrischen Information

---

Die Möglichkeiten, chirale Heteroatome als Quelle der Stereoinformation in einem Liganden zu verwenden, sind auf wenige Substanzklassen begrenzt, da die meisten Heteroatome keine konfigurative Stabilität besitzen (z.B. geringe Inversionsbarriere des Stickstoffatoms). Aus diesem Grund eignen sich im Wesentlichen Phosphor- und Schwefelverbindungen, die im Folgenden näher erläutert werden sollen, wobei bei der Auswahl auf Liganden mit zusätzlichen stereogenen Kohlenstoffatomen verzichtet wurde.

Einer der ersten in der Katalyse eingesetzten Liganden, deren stereogene Information sich ausschließlich an Heteroatomen befindet, stellt das Diphosphan DIPAMP **39** dar. Bereits in den 70er Jahren berichteten *Knowles* von ersten Rhodium-katalysierten Hydrierungen mit **39**, die die entsprechenden Produkte mit Enantiomerenüberschüssen von bis zu 96% lieferten.<sup>[51]</sup> Seit dieser Zeit wurde eine Vielzahl chiraler Phosphanliganden synthetisiert und in der asymmetrischen Katalyse eingesetzt.<sup>[52]</sup> Einige dieser erfolgreich angewendeten Vertreter sind in Abbildung 2.2 gezeigt.

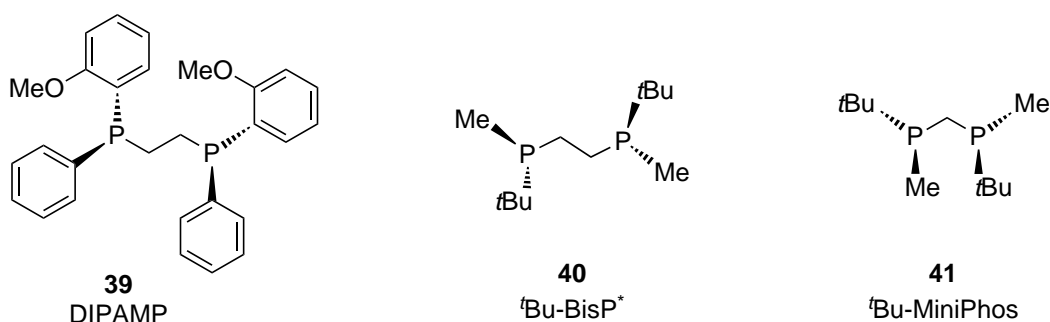


Abbildung 2.2      Ausgewählte Vertreter *P*-chiraler Diphosphanliganden.

Diese *P*-chiralen Diphosphanliganden liefern in asymmetrischen Hydrierungen von Enamiden, Acrylaten (*t*Bu-BisP\* **40**)<sup>[53-54]</sup> oder Dehydroaminosäuren (*t*Bu-MiniPhos **41**)<sup>[55]</sup> die entsprechenden Produkte in guten Ausbeuten und Selektivitäten.

Im Vergleich zu Liganden mit chiralen Kohlenstoffatomen erfolgt die Komplexierung eines Übergangmetalls über das Heteroatom, das gleichzeitig das Chiralitätszentrum des Liganden darstellt. Somit kann eine ideale Übertragung der asymmetrischen Information auf ein katalytisch aktives Metallzentrum gewährleistet werden.

Dem entgegen stehen Verbindungen mit einem chiralen Schwefelatom, deren Koordinations-eigenschaft neben dem Schwefel auch über ein sich in  $\alpha$ -Position befindliches Heteroatom (oft Sauerstoff) herrührt. Der Vorteil gegenüber den *P*-chiralen Liganden besteht in einer einfacheren Handhabung der Substanzen, da sie einerseits in größeren Mengen kommerziell erhältlich<sup>[56]</sup> und andererseits in ihren Oxidationsstufen +IV und +VI konfiguratv sehr stabil und daher weniger oxidationsempfindlich im Vergleich zu den zuvor erwähnten Phosphan-liganden sind.

Die Klasse von *S*-chiralen Liganden lässt sich dabei wie folgt unterteilen (siehe auch Abbildung 2.3):

- Sulfoxide; sie spielen allerdings als Liganden in der asymmetrischen Katalyse nur eine geringe Rolle, wenn man nur diejenigen Liganden betrachtet, deren alleiniges Chiralitätszentrum das Schwefelatom repräsentiert.
- Sulfinamide bzw. Sulfinimine
- Sulfoximine

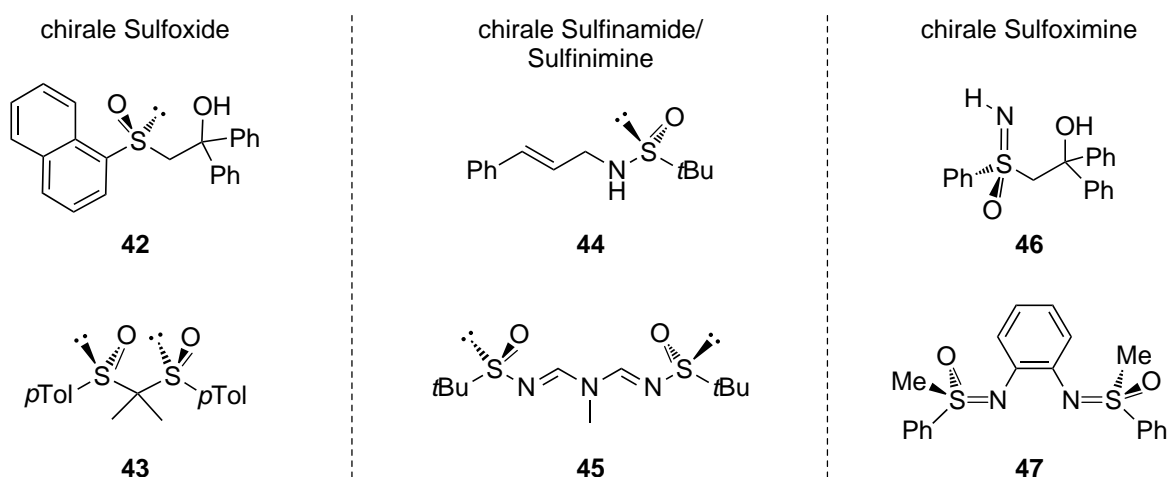


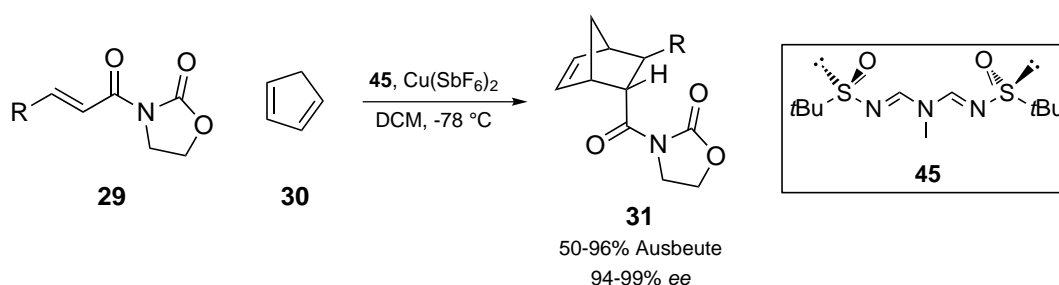
Abbildung 2.3 Auswahl an *S*-chiralen Liganden.

Chirale Sulfoxide (Abbildung 2.3, links) können ein Übergangsmetall über das sich am Schwefelatom befindliche Sauerstoffatom koordinieren. Zusätzlich wird in den meisten Fällen eine weitere Donorposition eingebracht. Dies lässt sich an dem Liganden **42**, der eine zusätzliche Hydroxygruppe trägt und in Magnesium-katalysierten Diels-Alder Reaktionen verwendet wird,<sup>[57]</sup> illustrieren.

Unter Einsatz von **43** als Liganden erfolgt die Koordination eines Übergangsmetalls zwischen den beiden Sauerstofffunktionalitäten unter Ausbildung eines sechsgliedrigen Chelatrings.<sup>[58]</sup> Verbindungen des Typs **43** konnten ein hohes Potential in Eisen(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen aufzeigen.

Durch Einführung einer amidischen bzw. iminischen Stickstofffunktionalität gelangt man zu den Substanzklassen der Sulfinamide des Typs **44** bzw. der Sulfinimine **45** (Abbildung 2.3, Mitte). Sulfinamide und deren Metallkomplexe finden erst innerhalb der letzten Jahre Anwendung in der asymmetrischen Katalyse.<sup>[59]</sup> Verbindung **44** wird erfolgreich in Rhodium-katalysierten 1,2-<sup>[60]</sup> und 1,4-Additionen<sup>[61]</sup> von Arylboronsäuren eingesetzt (bis zu 99% *ee*), wobei die Koordination des Übergangmetalls nicht, wie vermutet über das Stickstoff-, sondern über das Schwefelatom erfolgt.<sup>[62]</sup>

Einen herausragenden Beitrag hinsichtlich der Lewisäure-katalysierten Diels-Alder Reaktion zwischen zyklischen und azyklischen Dienen mit *N*-Acryloxazolidinonen des Typs **29** leistete *Ellman* mit der Entwicklung des „SIAM“-Liganden **45**, der aus zwei durch Stickstoffatom verknüpften Sulfiniminfunktionalitäten besteht.<sup>[59, 63]</sup> Neben den sehr guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten, mit denen die entsprechenden Cycloadditionsprodukte **31** erhalten wurden (Schema 2.5), zeigte **45** als Ligand eine so hohe Substrattoleranz, dass dieser den bisherigen Bis(oxazolin)-basierten Systemen<sup>[21]</sup> überlegen ist.<sup>[64]</sup>



Schema 2.5                      SIAM **45**-katalysierte Diels-Alder Reaktion nach *Ellman*.

Anhand von Röntgenstrukturanalysen und IR-Untersuchungen stellte *Ellman* fest, dass die Koordination des Kupferatoms über die beiden Sauerstoffatome erfolgt, vergleichbar den oben vorgestellten Sulfinamiden.

Eine Koordination von Übergangsmetallen (beispielsweise Zink oder Kupfer) kann auch durch die Verwendung von Sulfoximinen, in denen der Schwefel die Oxidationsstufe +VI einnimmt, erreicht werden. Die beiden in Abbildung 2.3, rechts, gezeigten Moleküle **46** (Monosulfoximin mit zusätzlicher Hydroxy-Donorfunktion) und **47** [Bis(sulfoximin)] werden als Liganden in Diethylzink-Additionen an Benzaldehyd,<sup>[65]</sup> Reduktionen von Ketonen und Iminen<sup>[66]</sup> und stereoselektiven Diels-Alder Reaktionen<sup>[34]</sup> verwendet.



Aufgrund der Bedeutung von Sulfoximinen und Bis(sulfoximin)en für die vorliegende Arbeit soll nun in den folgenden Kapiteln näher auf deren stereoselektiven Synthesen und die Anwendung von  $C_2$ -symmetrischer Bis(sulfoximin)e in der asymmetrischen Katalyse eingegangen werden.

## 2.3 Stereoselektive Synthese von Sulfoximinen

Zum ersten Mal wurden Sulfoximine im Rahmen der „Hundehysterie“ in den 50er Jahren erwähnt.<sup>[67]</sup> Dabei wurden sie als toxischer Faktor bestimmt, der durch das Bleichen von Weizen mittels „Agene“ ( $\text{NCl}_3$ ) gebildet wird.<sup>[68]</sup> In den darauffolgenden Jahren gelang die Isolation und nur kurze Zeit später die synthetische Zugänglichkeit.<sup>[69-73]</sup>

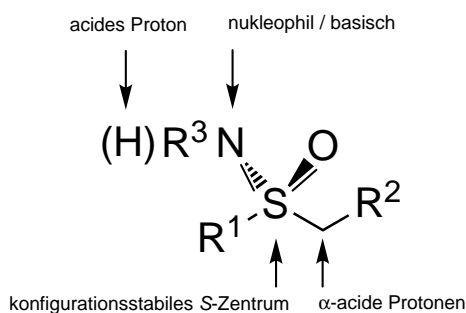
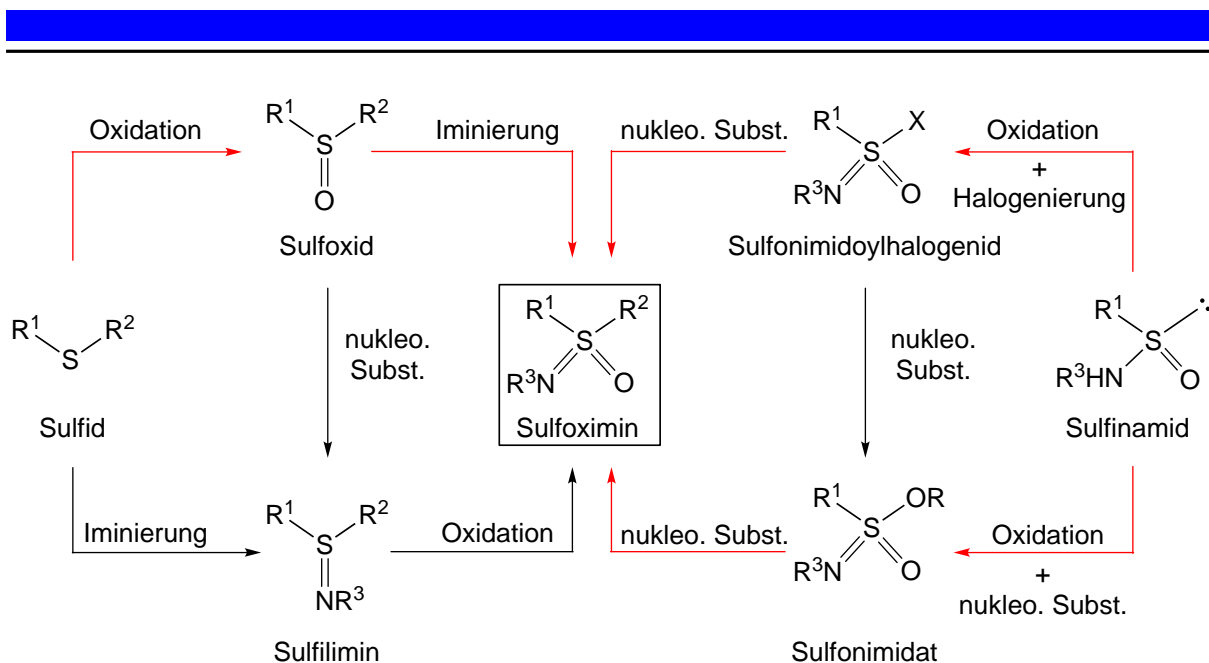


Abbildung 2.4      Allgemeine Darstellung der Sulfoximinfunktionalität.

Aufgrund der chemischen Vielseitigkeit der Sulfoximinfunktionalität (konfigurativ stabiles Schwefel(VI)-Zentrum,  $\alpha$ -Azidität, Carbanionen-Stabilisierung, Nukleophilie und Basizität des Iminostickstoffatoms, siehe Abbildung 2.4) stieg ihr Interesse in der akademischen Forschung ab den 70er Jahren in Hinblick auf Synthese und Anwendung rapide an, während man sich vorher hauptsächlich mit den physiologischen Eigenschaften beschäftigt hatte.<sup>[74-82]</sup>

In der asymmetrischen Synthese wurden Sulfoximine in den letzten Jahren überwiegend als chirale Auxiliare zum Aufbau von Pseudopeptiden<sup>[83-85]</sup> und Heterocyclen<sup>[86-88]</sup> oder als Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen<sup>[32-34, 36-37, 89-90]</sup> verwendet. Für beide Aufgaben werden Sulfoximine in enantiomerenreiner Form benötigt.

Sulfoximine können ausgehend von verschiedenen Edukten dargestellt werden, wobei es sich in den meisten Fällen einerseits um Sulfide (und die daraus resultierenden Sulfoxide) und andererseits um Sulfinamide handelt. Ein allgemeines Fließschema zur prinzipiellen Darstellung von Sulfoximinen ist in Schema 2.6<sup>[38]</sup> gezeigt.

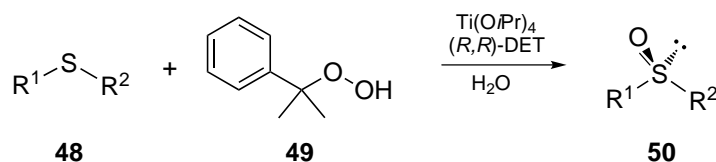


Schema 2.6 Generelle Methoden zur Synthese von Sulfoximin.

Die in rot eingezeichneten Wege stellen die am häufigsten beschrittenen Syntheserouten für Sulfoximine dar. Dies lässt sich dadurch erklären, dass die finalen Schritte (Iminierung links bzw. nukleophile Substitution rechts) stereoselektiv verlaufen. Somit verlagert sich das Problem der Stereokontrolle auf die Synthese der Ausgangssubstanzen (Sulfoxide bzw. Sulfonimide/Sulfonimidoylhalogenide), die aber in vielen Fällen entweder durch asymmetrische Transformationen oder durch *ex-chiral-pool*-Synthesen stereoisomerenrein zugänglich sind.

### 2.3.1 Darstellung von Sulfoximin über chirale Sulfoxide

Die Synthese chiraler Sulfoxide ist ein Forschungsthema, das sich mittlerweile über die letzten drei Jahrzehnte erstreckt,<sup>[91-92]</sup> da man zu Beginn der 80er Jahre erkannte, dass diese Substanzen effiziente Auxiliare darstellen.<sup>[93]</sup> Innerhalb dieser Zeit wurden viele Methoden in Hinblick auf die asymmetrische Oxidation von Sulfiden entwickelt, die sich über enzymatische Synthesen,<sup>[94-95]</sup> biologischen Transformationen<sup>[96]</sup> bis hin zu Übergangsmetall-basierenden Reaktionen erstreckte. Eine der wichtigsten Wege zur Synthese chiraler Sulfoxide des Typs **50** stellt das von Kagan modifizierte Sharpless-Epoxidierungssystem dar, das aus Titan-tetra-*iso*-propanolat (TIPT), Diethyltartrat (DET) und Cumolhydroperoxid (**49**) besteht (Schema 2.7).<sup>[97-98]</sup>

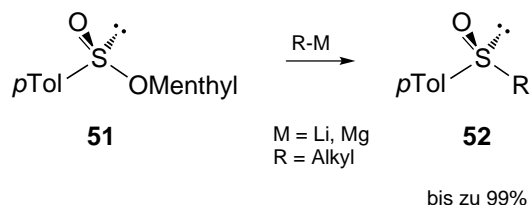


51-87%, bis >99% ee

Schema 2.7 Von *Kagan* entwickelte stereoselektive Sulfoxidation von Sulfiden unter Verwendung eines modifizierten Sharpless-Epoxidierungssystems.

Mit Hilfe dieses Reaktionsgemisches wurden die entsprechenden Sulfoxide nicht nur in hoher Ausbeute und hohem Enantiomerenüberschuss erhalten, sondern es zeigte auch eine hohe Anwendungsbreite ( $R^1 = \text{Alkyl}$ ,  $R^2 = \text{Alkyl, Aryl}$ ).

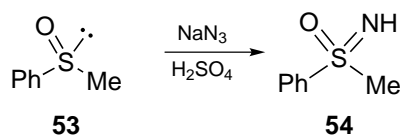
Die klassische Methode zur Darstellung chiraler Sulfoxide besteht in der Verwendung des Andersen Reagenz **51**.<sup>[99-100]</sup> Dieses im Gramm-Maßstab kommerziell erhältliche Sulfinat liefert in Umsetzungen mit Organometallverbindungen die entsprechenden Sulfoxide **52** in sehr guten Ausbeuten unter Inversion der Konfiguration am Schwefelatom.



bis zu 99%

Schema 2.8 Darstellung chiraler Sulfoxide über die Andersen-Methode.

Aus den so erhaltenen chiralen Sulfoxiden ist es nun möglich, über eine oxidative Iminierung chirale Sulfoximine zu generieren. Eine der ersten Methoden bestand in der Umsetzung des Sulfoxids mit Natriumazid in konz. Schwefelsäure, wobei *in situ* Stickstoffwasserstoffsäure als Iminierungsreagenz gebildet wird, was in Schema 2.9 beispielsweise an der Synthese des Sulfoximins **54** ausgehend vom Sulfoxid **53** gezeigt ist.<sup>[74]</sup>

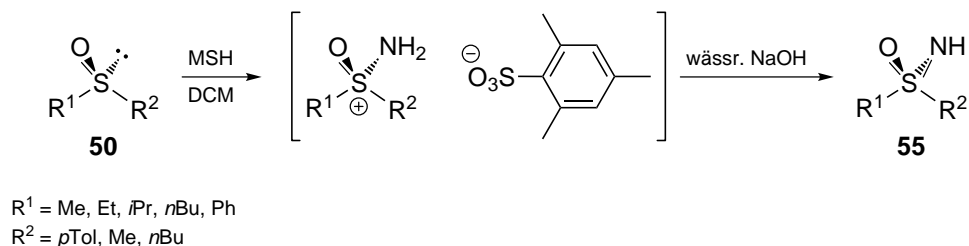


Schema 2.9 Iminierungsreaktion des Sulfoxids **53** zum Sulfoximin **54**.

Die Anwendung dieser Methode spielt für die Synthese chiraler Sulfoximine eine eher untergeordnete Rolle, da hierbei partielle *S*-Racemisierung und im Falle verzweigter Alkylsulfoxide Fragmentierungen auftreten können.

Eine weitaus selektivere Variante stellt die oxidative Iminierung mit *ortho*-Mesitylensulfonsäurehydroxylamin (MSH) dar.<sup>[101]</sup> Dabei werden stereoisomerenreine Sulfoxide nach

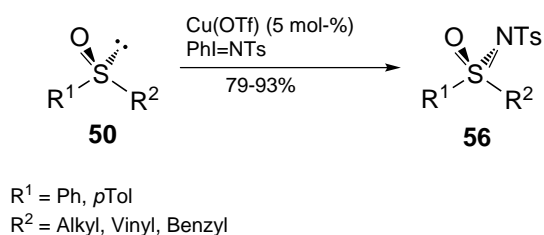
basischer Aufarbeitung unter vollständiger Retention der Konfiguration am chiralen Schwefelatom zu den entsprechenden Sulfoximinen umgewandelt (Schema 2.10).



Schema 2.10 MSH-Iminierung von optisch aktiven Sulfoxiden des Typs **50**.

Die beiden hier diskutierten Methoden stellen die einzigen Möglichkeiten dar, *N*-unsubstituierte („freie“) Sulfoximine herzustellen. Neben diesen existieren andere Methoden, die einen zusätzlichen Substituenten am Stickstoffatom einführen.

Als Beispiel hierfür sei die oxidative Kupfer(I)-katalysierte Iminierung mit  $\text{Ph-I=NTs}$  genannt, die ein Sulfoximin liefert, das am Iminstickstoff einen Tosylrest trägt (Schema 2.11).<sup>[102]</sup>



Schema 2.11 Kupfer(I)-katalysierte Iminierung eines Sulfoxids des Typs **50** unter Verwendung von  $\text{PhI=NTs}$  als Stickstoff-Quelle.

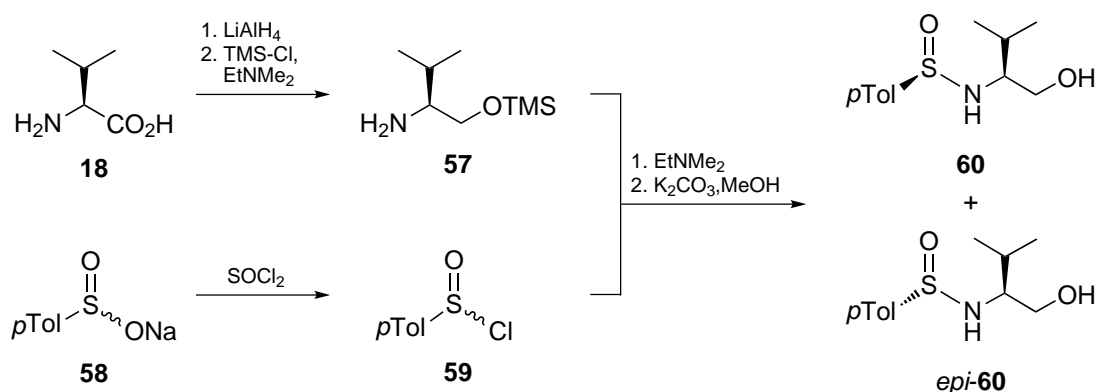
Obwohl die Bedingungen der Iminierung relativ mild und das Protokoll breit anwendbar ist, bringt die Einführung des Tosylrestes den Nachteil mit, schwer abtrennbar zu sein. Die Detosylierung mit konz. Schwefelsäure oder Natrium-Naphthalenid ist in den meisten Fällen mit Zersetzung und Teilracemisierung verbunden.<sup>[74]</sup> Weitere Beispiele der Iminierungsreaktionen zu *N*-substituierten Sulfoximinen stellen Umsetzungen mit Aziden (Boc- oder Tosylazide)<sup>[103-104]</sup> bzw. mit Iod(III)-benzolverbindungen<sup>[105-106]</sup> unter Verwendung entsprechender Metallsalze als Katalysatoren dar, die aber an dieser Stelle nicht weiter vertieft werden sollen.

### 2.3.2 Darstellung von Sulfoximinen über chirale Sulfonylimide

Die Darstellung von enantiomerenreinen Sulfoximinen und Bis(sulfoximin)en über chirale Sulfonylimide nach *Reggelin*<sup>[107]</sup> stellt eine effiziente Methode zur Synthese der oben

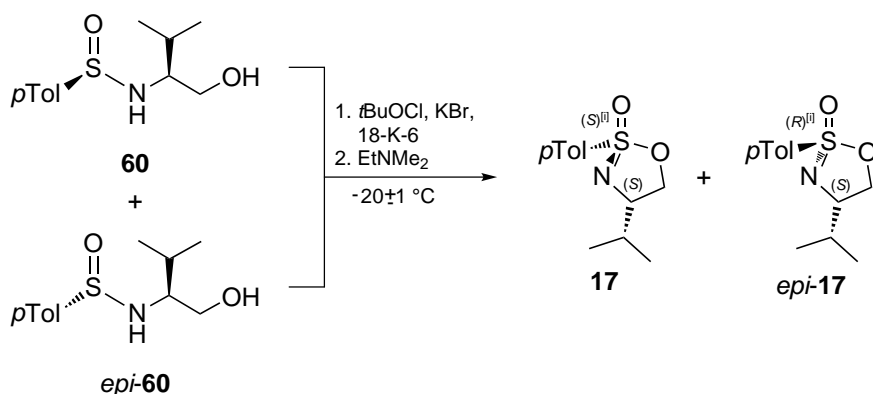
genannten Verbindungsklassen dar. Da diese Forschungsergebnisse eine zentrale Rolle in der vorliegenden Arbeit spielen, sollen diese genauer diskutiert werden.

Die Synthese der Sulfonimide startet bei enantiomerenreinem (*S*)-Valin (**18**), das in einem Zweistufenprozess (Reduktion und *O*-Silylierung) in den TMS-geschützten Aminoalkohol **57** überführt wird (Schema 2.12). Nach anschließender Umsetzung mit *para*-Tolylsulfinsäurechlorid **59** (das *in situ* aus *para*-Tolylsulfinsäurenatriumsalz **58** gewonnen wird) erhält man ein 1:1-Gemisch der entsprechenden Diastereomere **60** und *epi*-**60**.



Schema 2.12 Darstellung der epimeren Sulfonamide **60** und *epi*-**60**.

Die anschließende Reaktionssequenz aus Oxidation mit *tert*-Butylhypochlorit und Cyclisierung mit *N,N*-Dimethylethylamin in Anwesenheit von Kaliumbromid und 18-Krone-6 liefert die beiden zyklischen Sulfonimide **17** bzw. *epi*-**17** in sehr guten Ausbeuten (Schema 2.12).

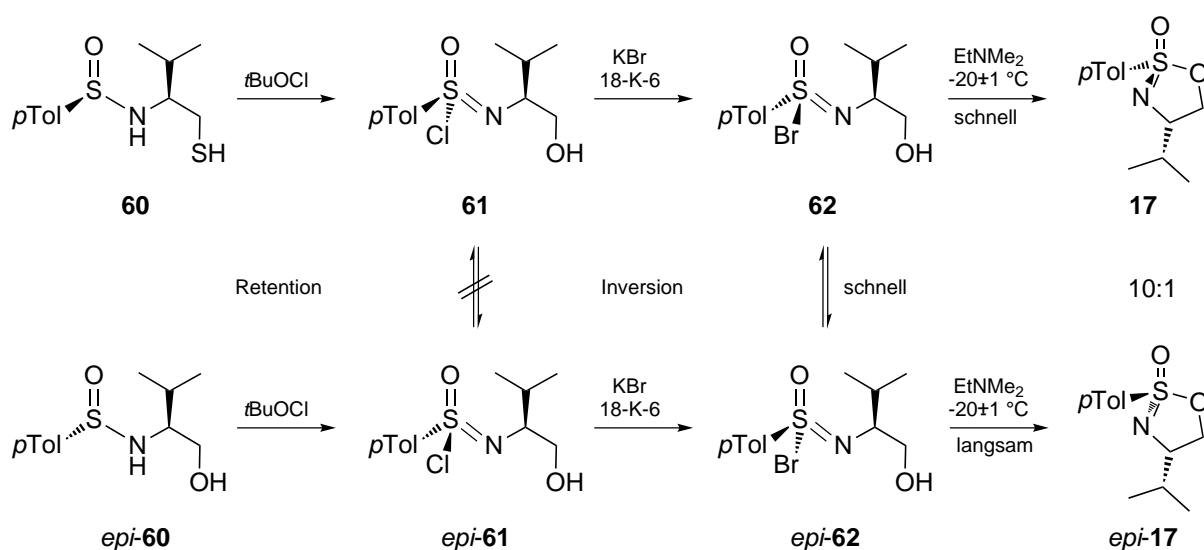


Schema 2.13 Oxidation und Cyclisierung der epimeren Sulfonamide **60** und *epi*-**60** zu den zyklischen Sulfonimiden **17** und *epi*-**17**.

[i] Zur Bestimmung der Stereodeskriptoren nach CIP wurden die S=O- bzw. S=N-Doppelbindungen als S<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>- bzw. S<sup>+</sup>-N<sup>-</sup>-Bindungen interpretiert.

Die Besonderheit dieser Reaktionsfolge liegt in ihrer Stereokonvergenz. Wird sie bei einer Temperatur von genau  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, entstehen **17** und *epi*-**17** in einem Verhältnis von bis zu 10:1 zu Gunsten des *like*-Isomers.<sup>[108]</sup>

Dabei erfolgt zuerst eine Oxidation unter Retention der Konfiguration zu den Sulfonimidoylchloriden **61** und *epi*-**61**, die sich aufgrund der hohen Inversionsbarriere nur langsam ineinander umwandeln (Schema 2.14). Diese Epimerisierung kann durch Transhalogenierung unter Inversion der Konfiguration mit Kaliumbromid enorm beschleunigt werden, so dass das bei der Cyclisierung schneller abreagierende Bromid **62** (reagiert ca. zehnmal schneller als *epi*-**62**) rasch nachgebildet werden kann.

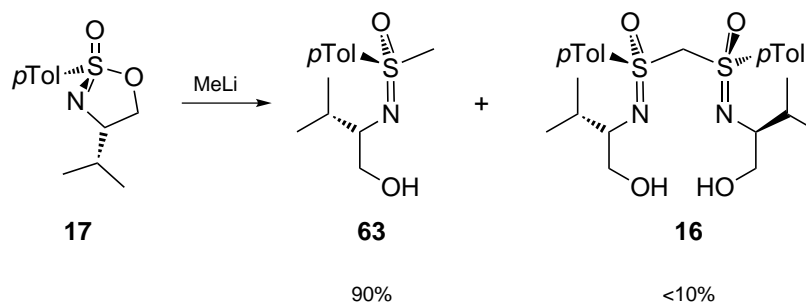


Schema 2.14 Postulierter Mechanismus der stereokonvergenten Synthese der zyclischen Sulfonimide **17** und *epi*-**17**.

Nach Aufarbeitung können beide Isomere durch Kristallisation voneinander getrennt werden, so dass sie in enantiomerenreiner Form vorliegen. Auf diese Weise besteht die Möglichkeit, **17** und *epi*-**17** in einem Maßstab von bis zu 100 g (übliche Universitäts-Laboratorien) zu gewinnen.

Die erhaltenen elektrophilen Sulfonimide können mit metallorganischen Reagenzien (bevorzugt Lithium-Nukleophilen) durch Reaktion am Schwefelatom geöffnet werden.<sup>[109-110]</sup>

Dabei erfolgt der Angriff unter Inversion der Konfiguration des chiralen Schwefelatoms. Bei erstmaligen Umsetzungen von **17** mit Methyllithium konnte neben dem gewünschten Methylsulfoximin **63** auch das geminale Bis(sulfoximin) **16** (wenn auch nur in sehr geringen Ausbeuten) isoliert und charakterisiert werden (Schema 2.15).



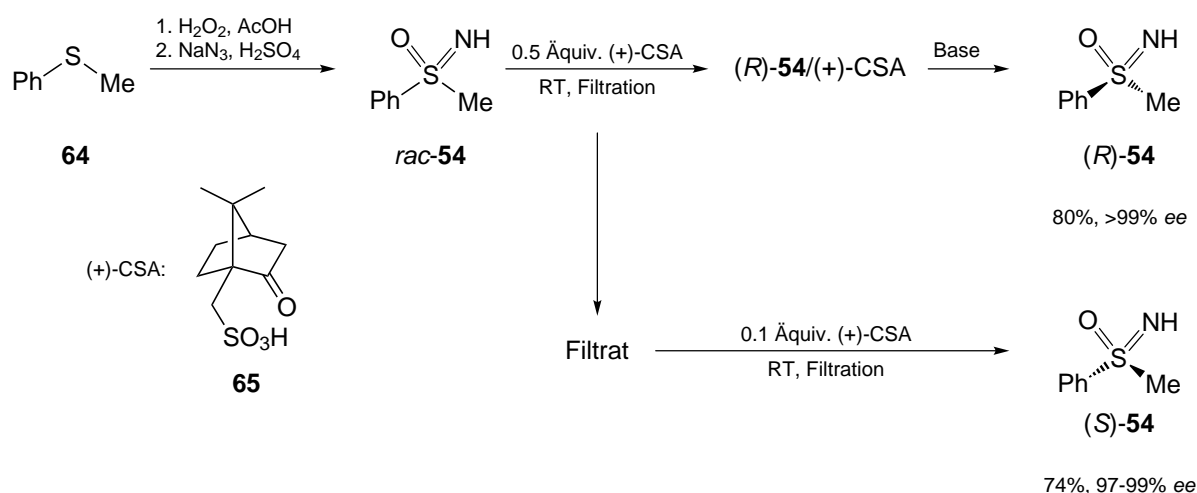
Schema 2.15 Umsetzung des zyklischen Sulfonimidats **17** zum Methylsulfoximin **63** mit dem Bis(sulfoximin) **16** als Nebenprodukt.

Mit Hilfe dieser Synthesesequenz waren nun Sulfoximine zugänglich, die unter anderem als chirale Auxiliare in der stereoselektiven Synthese von Stickstoffheterocyclen angewendet wurden.<sup>[86-87]</sup>

Die Verwendung des in Schema 2.15 gezeigten Nebenprodukts **16** wurde erst einige Jahre später ins Auge gefasst. Dies soll unter anderem in einem späteren Kapitel diskutiert werden.

### 2.3.3 CSA-Methode der halben Quantität zur Trennung von enantiomeren Sulfoximinen

Wie bereits in Kapitel 2.3.1, Schema 2.9 gezeigt, erfolgt die Synthese des Sulfoximins **54** im industriellen Maßstab als Racemat. Um dieses (und andere Sulfoximine) in enantiomerenreiner Form zu erhalten, entwickelte *Gais* eine Methode speziell für *N*-unsubstituierte Sulfoximine, in der das Sulfoximin mit seiner NH-Funktion in Verbindung mit enantiomerenreiner Camphersulfonsäure (CSA, **65**) ein diastereomeres Salz bildet (Schema 2.16).<sup>[111]</sup>



Schema 2.16 Herstellung und Racematspaltung des Sulfoximins **54** nach *Gais*.

*Gais* erkannte, dass in manchen Fällen die Salze in Anwesenheit von lediglich 0.5 Äquiv. besser kristallisieren. Bei Zugabe von nur 50 mol-% von (+)-CSA zu dem racemischen

Gemisch von *rac*-**55** kristallisiert bevorzugt das Salz aus (*R*)-**55**/(+)-CSA, während (*S*)-**55** in Lösung verbleibt. Nach Separation und erneuter Salzbildung lassen sich so letztendlich beide Enantiomere voneinander trennen.

## 2.4 C<sub>2</sub>-symmetrische Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Übergangsmetall-Katalyse

Bis(sulfoximin)e bestehen aus zwei der in Abbildung 2.4 gezeigten Sulfoximin-funktionalitäten, welche entweder über die beiden Stickstoffatome (*N,N*-verknüpft, **66**, Abbildung 2.5, links) oder über die beiden Schwefelatome (*S,S*-verknüpft, **67**, Abbildung 2.5, rechts) miteinander verknüpft sein können.

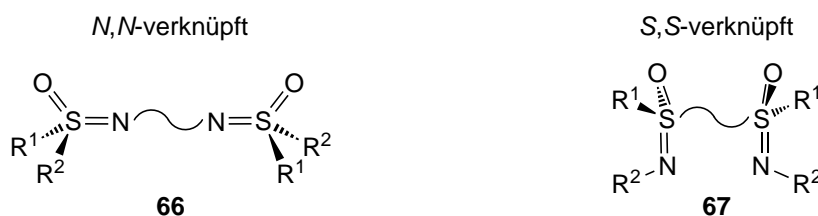


Abbildung 2.5 Allgemeine Darstellung von C<sub>2</sub>-symmetrischen Bis(sulfoximin)en.

Die Synthese dieser Verbindungen erfolgt zumeist über die stereoselektive Synthese des Sulfoximins gefolgt von der Verknüpfung dieser beiden Funktionalitäten.

Eine der ersten Anwendungen eines Bis(sulfoximin)s des Typs **66** als Ligand zeigte *Bolm* im Jahr 1996. Er verknüpfte die beiden Sulfoximin-funktionalitäten über eine Ethylenbrücke und erhielt somit einen Salen-ähnlichen Liganden **68** (Abbildung 2.6, links), dessen Vanadium-Komplex (nicht dargestellt) in asymmetrischen Oxidationen von Sulfiden zwar einen aktiven, aber stereounselektiven Katalysator darstellte.<sup>[31, 112]</sup>

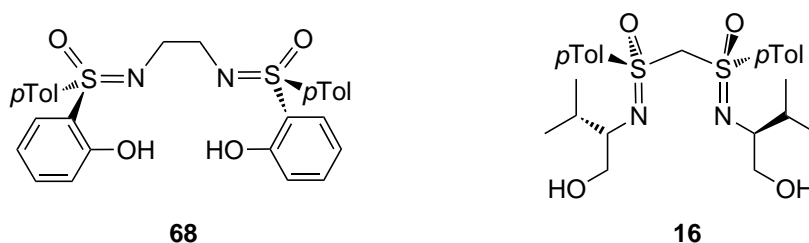


Abbildung 2.6 Bekannte C<sub>2</sub>-symmetrischen Bis(sulfoximin)e nach *Bolm* (**68**, links) und *Reggelin* (**16**, rechts).

Die Verknüpfung der beiden Sulfoximineinheiten über die chiralen Schwefelatome (Typ **67**) ist seit längerem Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe *Reggelin*. Die behandelten

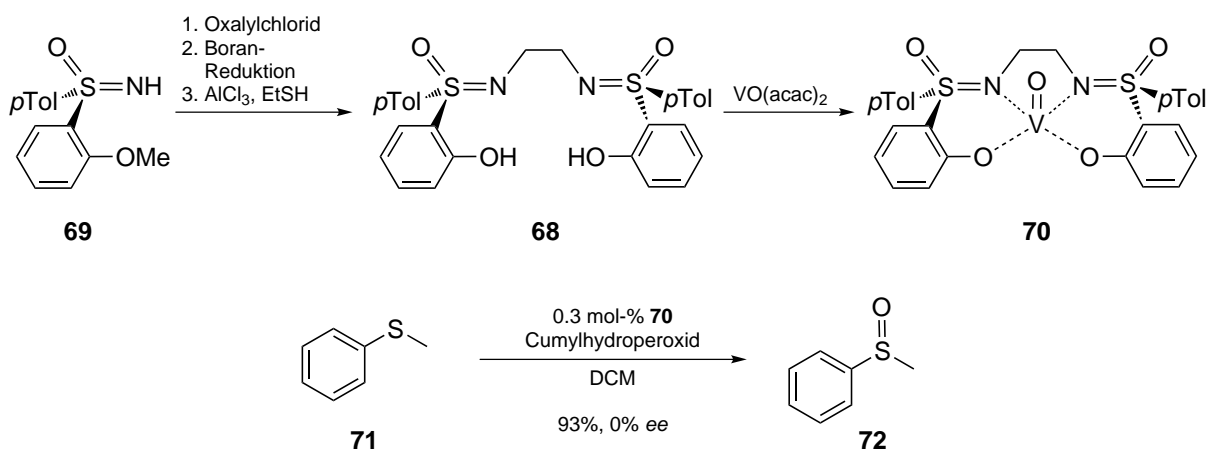


Bis(sulfoximin)e, wie z.B. **16** (Abbildung 2.6, rechts), besitzen meist eine Methylenbrücke, über die beide Sulfoximine miteinander verbunden sind.<sup>[32]</sup>

Die Rolle beider Arten von Bis(sulfoximin)en als Liganden in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen soll nun im Folgenden beschrieben werden.

#### 2.4.1 Synthese und Anwendung *N,N*-verbrückter Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Katalyse

In den 1990er Jahren stellte *Bolm* die bereits erwähnten Salen-artigen Bis(sulfoximin)e des Typs **68** vor.<sup>[31]</sup> Man erhoffte sich durch die Substitution des achiralen Imin-Fragments des Salens durch den chiralen Schwefel eine ausgeprägte Stereoselektion in asymmetrischen Reaktionen, da sich dieser nicht im chelatisierenden Ring befindet.



Schema 2.17      Synthese des C<sub>2</sub>-symmetrischen Bis(sulfoximin)s **68**, dessen Vanadium-komplex **70** und Anwendung von **70** in der asymmetrischen Sulfoxidation.

Durch Umsetzung von enantiomerenreinem **69** mit Oxalylchlorid, Boran-Reduktion der resultierenden Carbonylgruppen und anschließender Etherspaltung wurde das Grundgerüst des Liganden erhalten [Bis(sulfoximin) **68**, Schema 2.17]. Ausgehend von **68** erfolgte die Synthese eines kristallinen Vanadiumkomplexes **70**, der strukturell detailliert aufgeklärt wurde. So befindet sich das Vanadium in einer vierfachen Koordination leicht über der von den Sauerstoff- und Stickstoffatomen aufgespannten Ebene.<sup>[31]</sup> Die Anwendung als Katalysator in der in Schema 2.17 gezeigten asymmetrischen Sulfoxidation zeigte zwar eine erhöhte Aktivität, allerdings wurde das Katalyseprodukt **72** nur in racemischer Form erhalten.

Strukturell ähnliche Bis(sulfoximin)e wurden einige Zeit später von der gleichen Gruppe präsentiert.<sup>[35-36]</sup> Der Unterschied bestand in den Koordinationseigenschaften der jeweiligen Liganden, da in diesen auf die Sauerstoff-Donorposition verzichtet wurde. Die verschiedenen

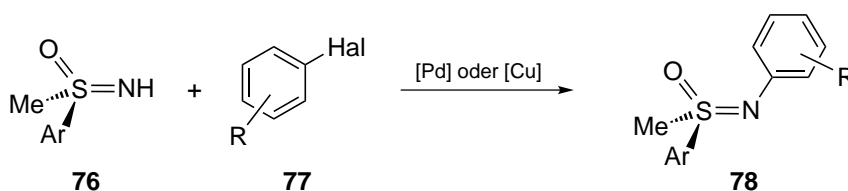
Liganden **75a-c** wurden in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen eingesetzt, wobei vor allem mit dem Liganden **75c** hohe Enantiomerenüberschüsse bei guten Ausbeuten erzielt werden konnten (Tabelle 2.1).

Tabelle 2.1 Anwendung der Bis(sulfoximin)e **75** in Pd-katalysierten allylischen Alkylierungen.

#	R	Ligand	Ausbeute	ee
1	Me	<b>75a</b>	73%	72%
2	<i>i</i> Pr	<b>75b</b>	78%	76%
3	<i>c</i> Pent	<b>75c</b>	78%	90%

Aus den Ergebnissen wurde deutlich, dass mit zunehmendem sterischem Anspruch in  $\alpha$ -Position zum Schwefel die Produkte in höheren Enantioselektivitäten erhalten wurden. Daraufhin wurde versucht, einen *tert*-Butyl-Bis(sulfoximin)-Liganden (R = *t*Bu) einzusetzen, dessen Synthese jedoch im ersten Anlauf aufgrund der Instabilität des Moleküls während der Boran-Reduktion (*iso*-Buten-Eliminierung) scheiterte. Allerdings gelang die Darstellung dieses Derivats über die dreifache Methylierung von **75a**; der erhaltene Ligand erwies sich aber als sterisch zu überfrachtet, um das Produkt **74** in guten Ausbeuten und Selektivitäten zu isolieren.

Mit der Synthese der Bis(sulfoximin)e **75** und dessen Anwendung als Liganden konnten gute Ergebnisse in verschiedenen Katalysen erreicht werden. Allerdings besaßen diese Verbindungen durch die Verknüpfung mit der Ethylenbrücke eine zu große Flexibilität. Die Übertragung der Buchwald-Hartwig-Aminierung<sup>[113-116]</sup> auf *N*-unsubstituierte Sulfoximine eröffnete die Möglichkeit, eine Verbrückung der beiden Sulfoximinifunktionalitäten über Arylreste durchzuführen (Schema 2.18).<sup>[37, 117-126]</sup>



Schema 2.18 Allgemeine Darstellung von *N*-Arylsulfoximinen **78** über Übergangsmetall-katalysierte N-C-Kreuzkupplungen.

Auf diese Weise konnten sowohl *Bolm* als auch *Harmata* unter Verwendung von 1,2-Dihalogenaromaten neuartige Bis(sulfoximin)-Liganden generieren. Eine Auswahl an solchen Liganden ist in Abbildung 2.7 dargestellt.

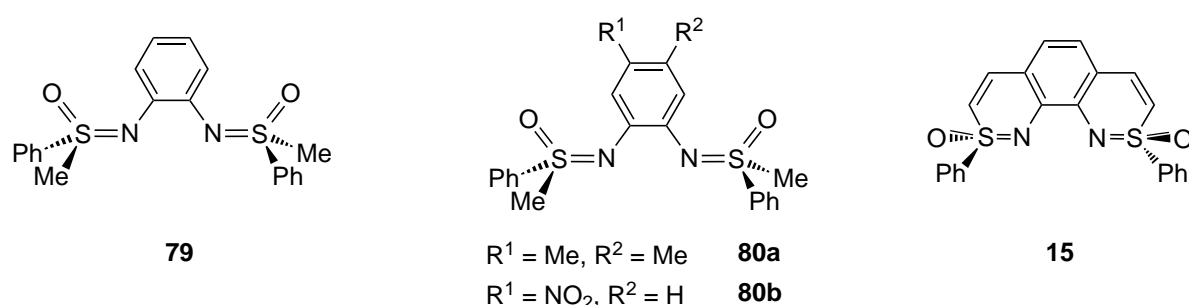


Abbildung 2.7 Auswahl an  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)en mit einer Arylbrücke als Verknüpfung der beiden Sulfoximinfunktionalitäten.

Der Einsatz des Liganden **79** in Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse, da die Katalyseprodukte in racemischer Form mit Ausbeuten von max. 30% erhalten wurden.<sup>[37]</sup> Dies steht im Gegensatz zu den Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder und Hetero-Diels-Alder Reaktionen, bei denen eine hohe Stereoselektivität induziert werden konnte, die nach strukturellen Optimierungen zum Liganden **80a**, der einen elektronenreichen Arylrest besitzt, auf bis zu 84% *ee* gesteigert werden konnte.<sup>[33]</sup> Elektronenarme Bis(sulfoximin)e, wie **80b**, zeigten hingegen schlechtere Resultate in der katalysierten Diels-Alder Reaktion (59% *ee*)

Das von *Harmata* synthetisierte und angewendete Bis(benzothiazin) **15**, das ebenfalls über eine *N*-Arylierung mit nachgeschalteter Cyclisierung (ausgehend von einem 1,2-Dibrom-3,6-dialdehydaromaten) dargestellt werden kann, zeigte sich den von *Bolm* vorgestellten Bis(sulfoximin)-Liganden in der Palladium-katalysierten allylischen Alkylierung unter identischen Reaktionsbedingungen deutlich überlegen (racemisch mit **79** vs. 86% *ee* unter Einsatz von **15**).<sup>[37]</sup>

Neben den bisher vorgestellten Salen-artigen Bis(sulfoximin)-Liganden konnten nun, unter anderem durch die neu entwickelten *N*-Arylierungsbedingungen, in Anlehnung an etablierte

*N,N*-Donorliganden, wie z.B. PyBOX **81** oder Xantphos **84**, neue  $C_2$ -symmetrische Bis(sulfoximin)-Liganden (**82**, **83** und **85**) synthetisiert werden (Abbildung 2.8).

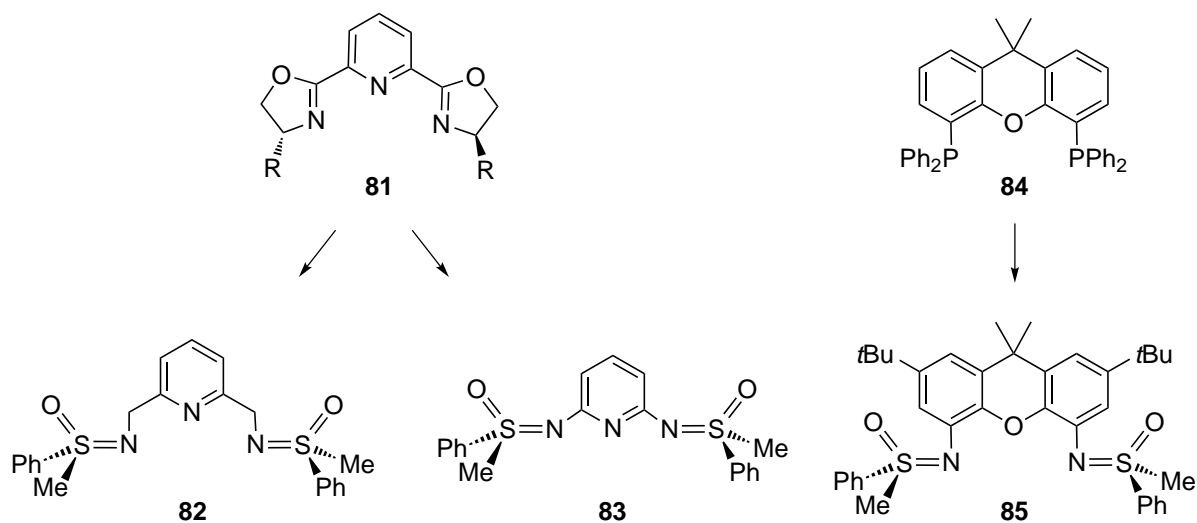


Abbildung 2.8 Weitere Aryl-verbrückte Bis(sulfoximin)e **82**, **83** und **85** in Anlehnung an die etablierten Liganden PyBOX **81** und Xantphos **84**.

Der Einsatz dieser neuen Bis(sulfoximin)-Liganden **82**, **83** und **85** in asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen (bevorzugt in Kupfer-katalysierten  $\alpha$ -Chlorierungen von  $\beta$ -Ketoestern) erbrachte allerdings nur mäßigen Erfolg, da die neuen Systeme die Katalyseprodukte in nicht zufriedenstellenden Ausbeuten und Stereoselektivitäten lieferten.<sup>[127-128]</sup>

Betrachtet man die Substanzklasse der  $C_2$ -symmetrischen Bis(oxazolin)e **12**, die als Liganden in der asymmetrische Übergangsmetallkatalyse eine enorme Bedeutung erfahren haben, so lassen sich deren Struktur motive (*N,N*-Koordinationsphäre, Verbrückung durch eine  $C_1$ -Einheit) in den geminalen, *S,S*-verbrückten Bis(sulfoximin)en des Typs **16** wiedererkennen (Abbildung 2.9).

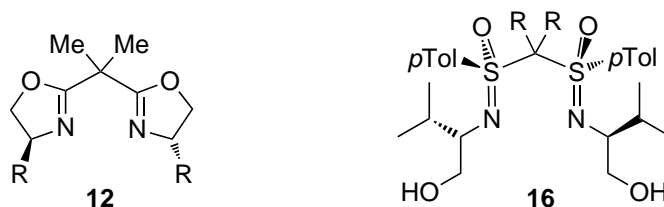


Abbildung 2.9 Vergleich der etablierten Ligandenklasse der Bis(oxazolin)e des Typs **12** und die der geminalen *S,S*-verbrückten Bis(sulfoximin)e **16**.

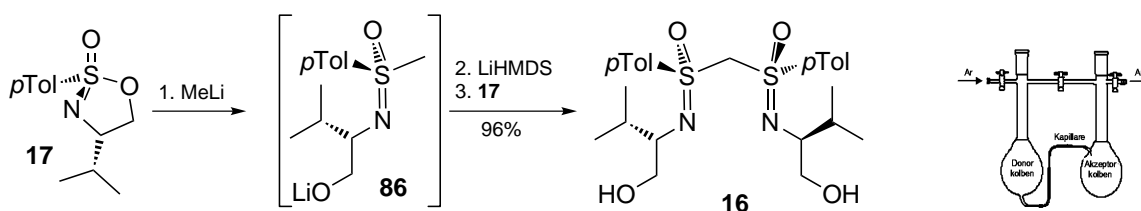
Die Anwendung von **16** und dessen Derivaten als Liganden, die in der vorliegenden Arbeit eine übergeordnete Rolle spielen, sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

## 2.4.2 Anwendung *S,S*-verbrückter Bis(sulfoximin)e als Liganden in der asymmetrischen Katalyse

Obwohl *S,S*-verbrückte Bis(sulfoximin)e die am längsten bekannten Vertreter von Bis(sulfoximin)en darstellen,<sup>[129-130]</sup> spielt ihre Verwendung als Liganden in der asymmetrischen Übergangsmetallkatalyse in der Literatur erst seit kurzem eine Rolle.

Wie bereits in Kapitel 2.3.2 erwähnt, konnte die Arbeitsgruppe *Reggelin* bei der Synthese von Sulfoximinen über zyklische Sulfonimide als Nebenprodukt in weniger als 10% Ausbeute das *S,S*-verbrückte, geminale Bis(sulfoximin) **16** isolieren und charakterisieren (siehe Schema 2.15).

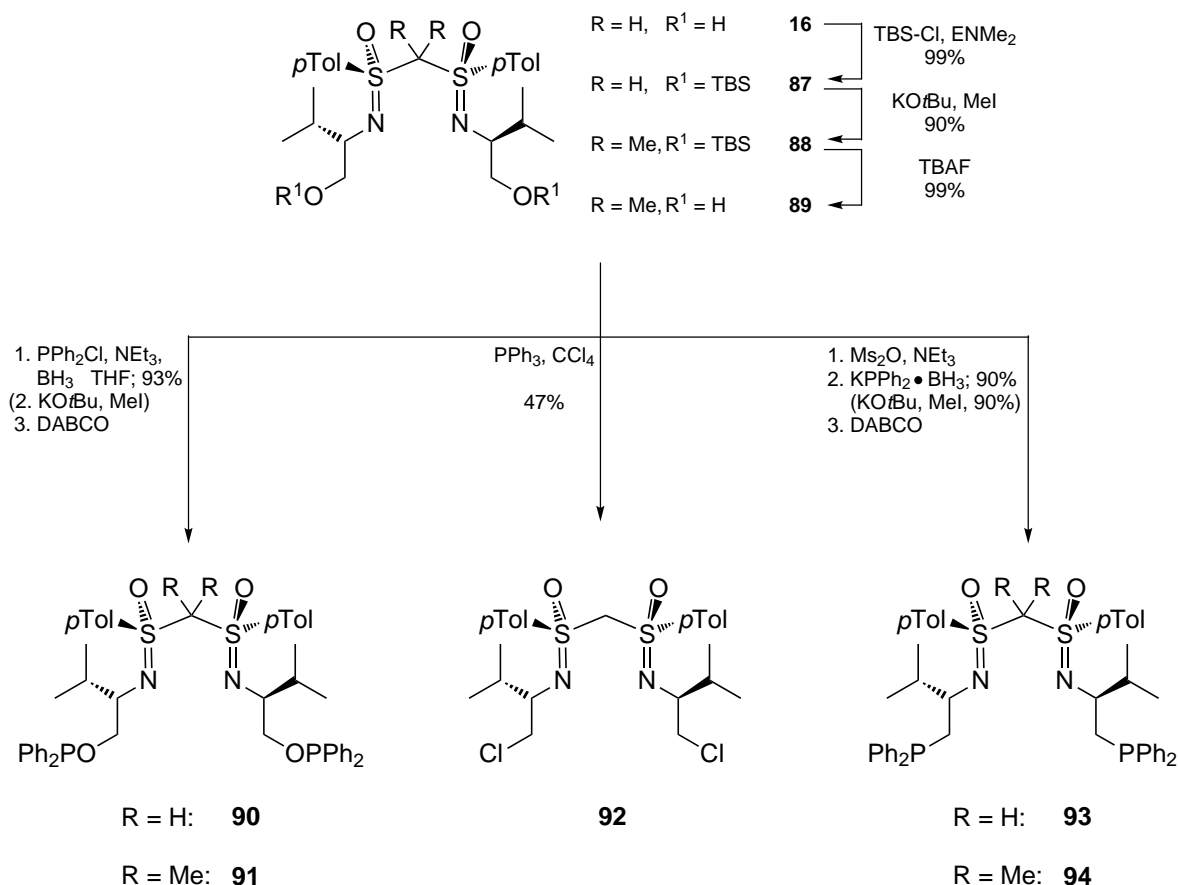
Um eine potentielle Anwendung von **16** als Ligand in der Übergangsmetall-Katalyse zu erforschen, wurde dessen Synthese ausgehend von dem zyklischen Sulfonimidat optimiert. Mit Hilfe einer in der Arbeitsgruppe *Reggelin* entwickelten Apparatur (siehe Schema 2.19, rechts) und der Verwendung von 3.0 Äquiv. LiHMDS als Base für die Deprotonierung des *in situ* hergestellten Methylsulfoximins **86** konnte *Kaiser* die Ausbeute von **16** auf 96% steigern.<sup>[38]</sup>



Schema 2.19 Optimierte Synthesesequenz zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s **16**.

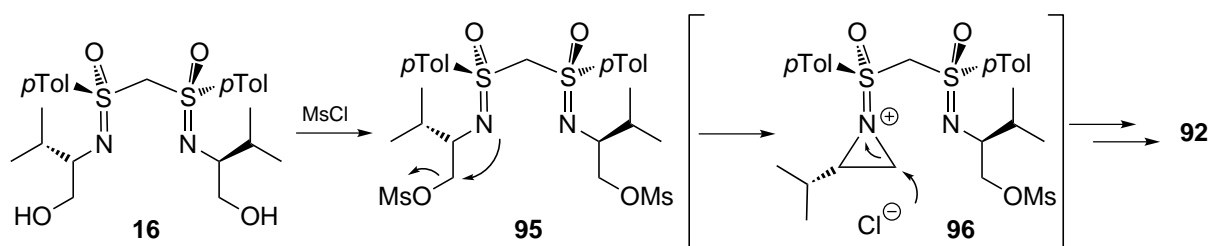
Dabei erfolgt zunächst ein nukleophiler Angriff des Methylolithiums an das Schwefelatom und der fünfgliedrige Ring wird unter Inversion der Konfiguration des Schwefels geöffnet. Anschließend *in situ* Deprotonierung der gebildeten Methylgruppe mit LiHMDS und Umsetzung mit einem weiteren Äquivalent des zyklischen Sulfonimidats liefert das geminale Bis(sulfoximin) **16**.

Im Rahmen seiner Dissertation stellte *Spohr* sowohl durch Variation der Substituenten an der Methylenbrücke als auch an der Valin-Seitenkette verschiedenartige Derivate her (Schema 2.20).



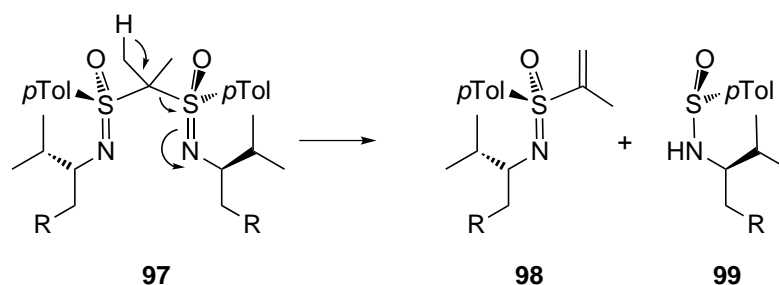
Schema 2.20 Derivatisierungen des geminalen Bis(sulfoximin)s **16** nach *Spohr*.

Durch einfache nukleophile Substitutionsreaktionen wurden die sich in der Valin-Seitenkette befindenden Hydroxygruppen durch verschiedenartige funktionelle Gruppen ersetzt (Phosphanide **90** und **91**, Chlorid **92** oder Phosphane **93** und **94**). Dabei ist festzuhalten, dass die Mesylierung als Auftaktschritt bei der Synthese der phosphanylierten Bis(sulfoximine) **93** und **94** über ein Aziridinium-Kation **96** verläuft (Schema 2.21). Dies erklärt den Befund, dass bei Verwendung von Methansulfonsäurechlorid anstelle von Methansulfonsäureanhydrid neben dem gewünschten Mesylat **95** auch das dichlorierte Bis(sulfoximin) **92** (Schema 2.20) in 20% Ausbeute beobachtet werden konnte.



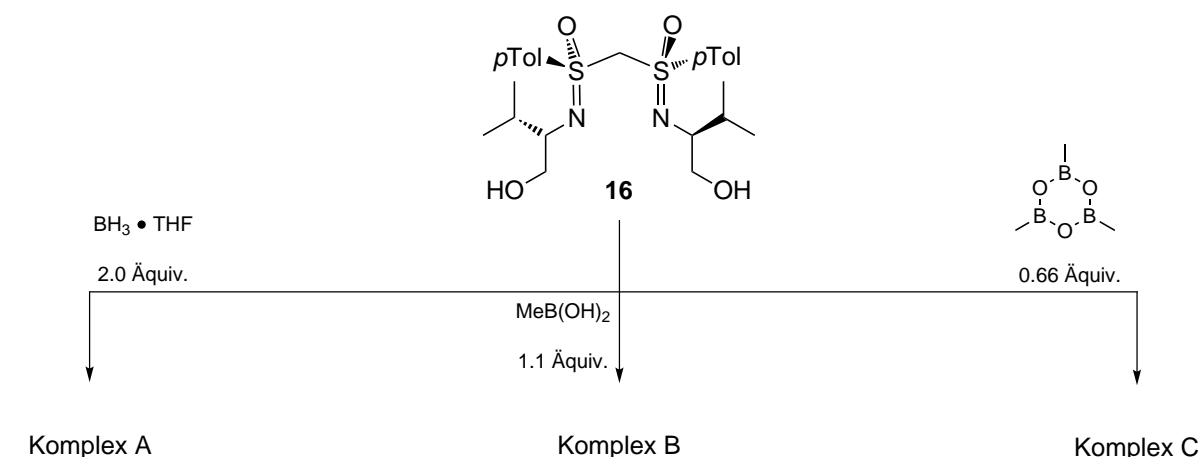
Schema 2.21 Bildung von **92** über das dimesylierte Bis(sulfoximin) **95** und das Aziridinium-Kation **96**.

Der Substitution der Methylenbrückenprotonen gegen Methylgruppen wurde eine hohe Bedeutung beigemessen, da, in Analogie zu den bekannten Bis(oxazolin)-Liganden, durch eine solche Derivatisierung eine Winkelkompression (*Thorpe-Ingold-Effekt*)<sup>[131]</sup> und damit verbunden eine Erleichterung der Metallkoordination bewirkt werden sollte. Allerdings stellte sich bei den in der Brücke methylierten Bis(sulfoximin)en das Problem, dass durch eine 1,2-Eliminierung von Sulfinamiden eine Zersetzung des Ligandengerüsts ablief (Schema 2.22). Diese Reaktion konnte auch nach längerer Lagerung (Luft, RT) beobachtet werden.



Schema 2.22 1,2-Eliminierung aus einem dimethylierten geminalen Bis(sulfoximin) **97** zu einem Vinylsulfoximin **98** und einem Sulfinamid **99**.

Erste Anwendungen fanden die geminalen Bis(sulfoximine)e in stöchiometrischen und katalytischen asymmetrischen Reduktionen von Acetophenon (Tabelle 2.2).<sup>[32]</sup> *Spohr* versetzte hierfür zuerst das Grundgerüst (Verbindung **16**) mit verschiedenen Boran-Quellen (Boran-THF-Komplex, Methylboronsäure und Trimethylboroxin, Schema 2.23).

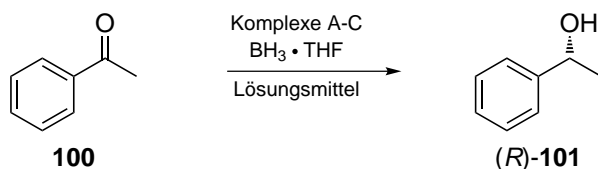


Schema 2.23 Darstellung der verschiedenen Bis(sulfoximin)-Boran-Komplexe A-C.

Allerdings war es nicht möglich, genügend strukturelle Information (weder durch NMR-Spektroskopie noch durch Massenspektrometrie) über die Komplexe A-C zu erhalten, um ihre Strukturen eindeutig charakterisieren zu können. Dennoch konnte in der asymmetrischen

Reduktion von Acetophenon (**100**) mit dem Boran-THF-Komplex eine Stereoselektivität zum Alkohol (*R*)-**101** beobachtet werden (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.2 Anwendung der verschiedenen Bis(sulfoximin)-Boran-Komplexe A-C in der asymmetrische Reduktion von Acetophenon (**100**) zum Alkohol (*R*)-**101**



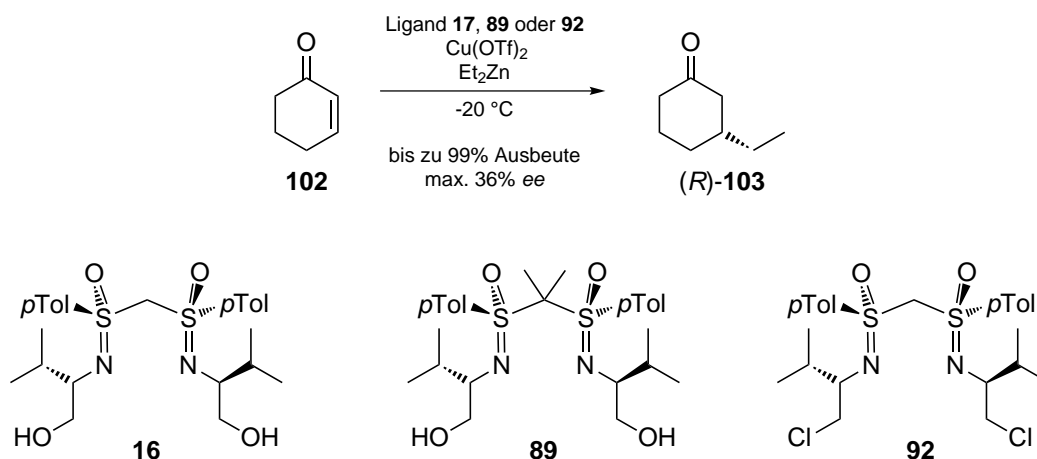
#	Komplex	BH <sub>3</sub> *THF	Lösungsmittel	Ausbeute	ee
1	A	0.5 Äquiv.	Toluol	99%	39%
2	B	0.6 Äquiv.	THF	quant.	28%
3	C	1.0 Äquiv.	Toluol	58%	48%

Unter Verwendung des Komplexes A wurde das Katalyseprodukt nach einer Reaktionszeit von nur 10 min in quantitativer Ausbeute erhalten (Eintrag 1). Lediglich der Enantiomerenüberschuss mit nur 39% war verbesserungswürdig. Bei Verwendung des Komplexes B wurde das Produkt wiederum in hohen Ausbeuten isoliert, allerdings mit noch niedrigeren Selektivitäten (Eintrag 2). Eine Verbesserung in Hinblick auf die Enantioselektivität erbrachte Komplex C, wobei sich die Ausbeute bei gleicher Reaktionsdauer drastisch erniedrigte.

Diese Versuche zeigten eine generelle Anwendbarkeit des geminalen Bis(sulfoximin)s als Ligand in der asymmetrischen Katalyse, obwohl keine überragenden Ergebnisse präsentiert werden konnten.

In weiteren Studien wurden das Bis(sulfoximin) **16** und dessen Derivate **89** und **92** in Kupfer(II)-katalysierten 1,4-Additionen von Diethylzink an Cyclohexenon (**102**) getestet (Schema 2.24). Die Wahl dieser Reaktion war damit begründet, dass früher bereits Kupfer(II)-Komplexe mit Bis(oxazolin)-Liganden, deren Seitenketten unfunktionalisiert waren, keine Ergebnisse erbrachten.<sup>[132]</sup> Des Weiteren liefern Bis(oxazolin)-Liganden mit in den Seitenketten befindlichen Hydroxygruppen gute bis sehr gute Ergebnisse in der erwähnten Katalyse, was vermutlich in einer Präkoordination des Zinks an diesen Sauerstofffunktionalitäten begründet liegt.<sup>[132]</sup>



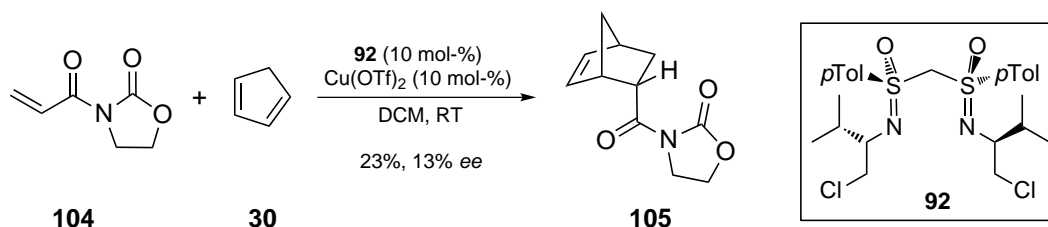


Schema 2.24 Kupfer(II)-katalysierte 1,4-Addition von Diethylzink and Cyclohexenon unter Verwendung der Bis(sulfoximin)-Liganden **16**, **89** oder **92**.

Alle in Schema 2.24 gezeigten Bis(sulfoximin)e erwiesen sich als äußerst aktive Liganden.<sup>[32]</sup> Insbesondere das dichlorierte Bis(sulfoximin) **92** lieferte das Katalyseprodukt (*R*)-**103** in nahezu quantitativer Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 36%. Die hohe Aktivität lässt sich vermutlich auf die Substitution durch Chloratome zurückführen, da im Gegensatz zu den Bis(sulfoximin)en **16** und **89** keine stark koordinierenden Sauerstoffatome mehr im Liganden vorhanden sind.

Interessanterweise ergab das im verbrückenden Kohlenstoffatom dimethylierte Bis(sulfoximin) **89** schlechtere Ergebnisse als das nicht methylierte Derivat **17**, was im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Verwendung der Bis(oxazolin)-Liganden steht.<sup>[132]</sup>

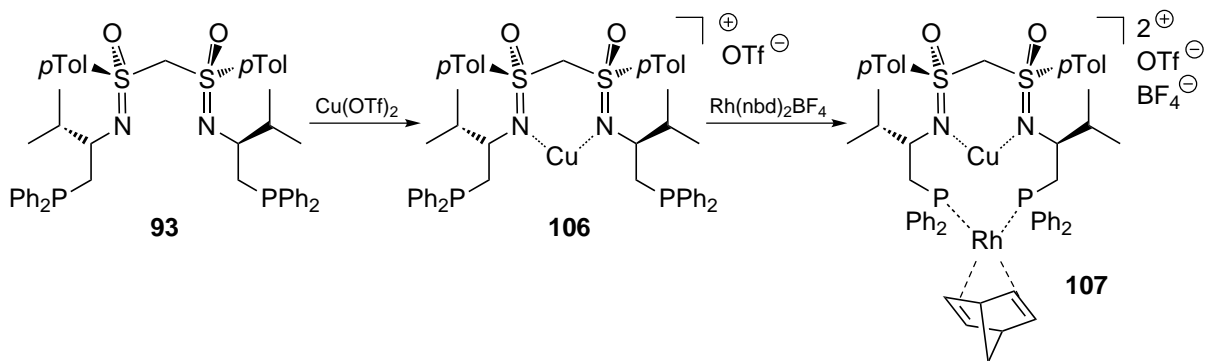
Mit der Synthese der ersten Bis(sulfoximin)-Kupfer-Komplexe wurde ebenfalls die Kupfer-katalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien (**30**) unter Verwendung des in der 1,4-Addition erfolgreichsten Liganden **92** durchgeführt (Schema 2.25). Das entsprechende Cycloadditionsprodukt **105** konnte dabei in nur mäßiger Ausbeute mit einem sehr niedrigen Enantiomerenüberschuss erhalten werden.<sup>[133]</sup>



Schema 2.25 Kupfer-katalysierte Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des dichlorierten Bis(sulfoximin)s **92** als Liganden.

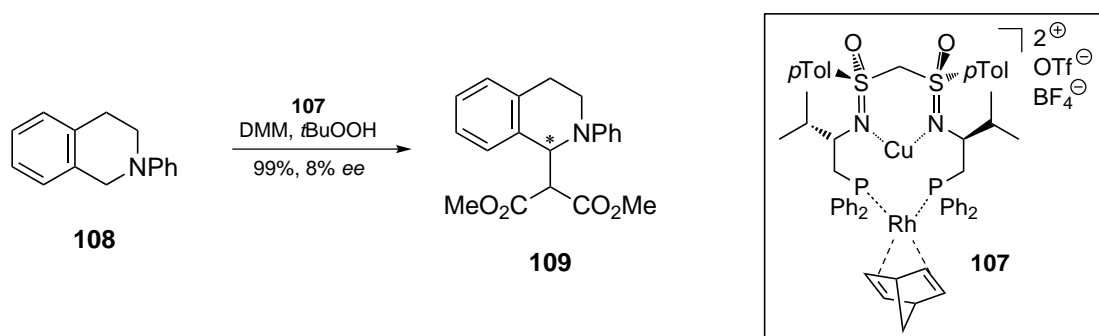
Neben den bisher vorgestellten monometallischen Bis(sulfoximin)-Übergangsmetall-Komplexen konnten durch Anbringen einer zweiten, von Sauerstoff und Stickstoff verschiedenen Koordinationsstelle durch Variation des Hydroxysubstituenten heterobimetallische Komplexe<sup>[134]</sup> generiert werden. Dies wurde durch das Bis(sulfoximin) **93** erreicht, das neben der etablierten Stickstoff-Stickstoff-Koordinationssphäre einen Phosphor-Phosphor-Donator besitzt und dementsprechend in der Lage ist, unterschiedliche Übergangsmetalle selektiv zu koordinieren. Das Ziel dieser Versuche bestand darin, ein kooperatives Zusammenspiel dieser beiden Metalle innerhalb des Ligandensystems zu induzieren, was in einer Reaktionsbeschleunigung resultieren sollte. Diese kooperativen Effekte spielen in natürlichen Systemen, vor allem in Enzymen, eine wichtige Rolle.<sup>[135-136]</sup>

*Spohr* konnte erstmalig innerhalb eines Bis(sulfoximin)-Liganden einerseits Kupfer und andererseits Rhodium selektiv komplexieren (Schema 2.26).<sup>[137]</sup>



Schema 2.26 Synthese eines heterobimetallischen Bis(sulfoximin)-Komplexes **107** nach *Spohr*.

Das katalytische Potential des Komplexes **107** konnte in einer CDC-Kupplung<sup>[138-140]</sup> gezeigt werden (Schema 2.27).



Schema 2.27 CDC-Kupplung unter Verwendung des Bis(sulfoximin)-Heterobimetallkomplexes **107**.

Bei dieser Art von Reaktion handelt es sich um eine Kupfer-katalysierte Kupplung eines Pronukleophils und eines Proelektrophils, deren Mechanismus bis dato noch nicht vollständig

---

aufgeklärt ist. Es wird vermutet, dass als Auftaktschritt eine Kupfer-katalysierte oxidative Iminiumbildung eintritt, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Malonats, das am Rhodium-Metallzentrum vorkoordiniert wird.

Das heterobimetallische Katalysatorsystem **107** wies in der gezeigten Reaktion den erhofften kooperativen Effekt in Form einer 2.5fachen Reaktionsbeschleunigung gegenüber den monometallischen Komplexen auf. Dabei zeigte sich eine Stereoinduktion mit einem geringen, allerdings messbaren Enantiomerenüberschuss von 8%. Besonders hervorzuheben ist, dass es sich hierbei um die erste asymmetrische Variante dieser Reaktion handelte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Bis(sulfoximin)e in den letzten Jahren erhebliche Bedeutung als Liganden in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen erlangt haben. Allerdings konnten vor allem bei den *S,S*-verbrückten Bis(sulfoximin)en über die beiden chiralen Schwefelatome keine ausgeprägte Stereoselektivität erzielt werden, was sich in den relativ niedrigen Enantiomerenüberschüssen der bisher durchgeführten Katalysen widerspiegelt. Dies kann eventuell an dem aus der Aminosäure Valin stammenden chiralen Kohlenstoff-Zentrum liegen, so dass ein *mismatched*-Fall zwischen den beiden Quellen der Asymmetrie vorliegt. Aus diesem Grund bekommt die Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** eine besondere Bedeutung, da hier zum ersten Mal ein methylenverbrücktes Bis(sulfoximin) mit dem Schwefel als alleinigem Chiralitätszentrum als Ligand eingesetzt werden könnte.

In dem folgenden Kapitel werden die bisherigen Anstrengungen der Arbeitsgruppe *Reggelin* näher vorgestellt, eine Synthese für das Bis(sulfoximin) **22** zu entwickeln.

---

## 2.5 Versuche zur Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s

---

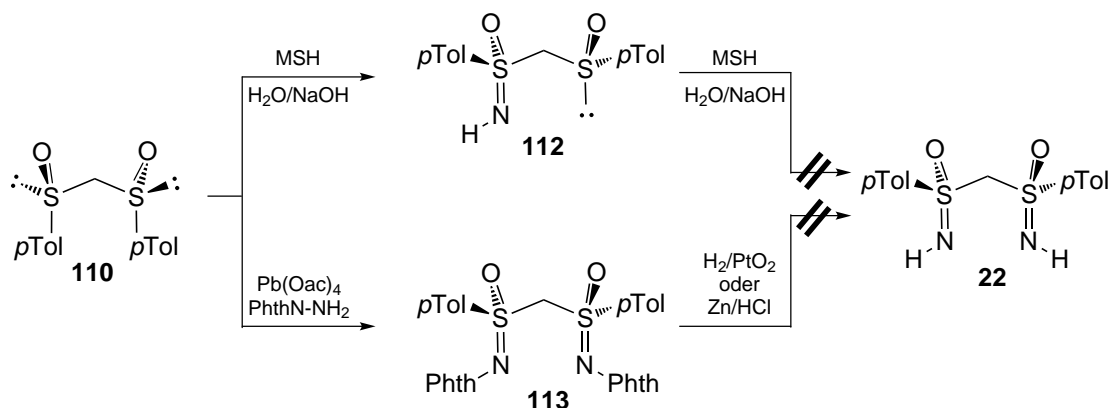
### 2.5.1 über Iminierung an geminalen Sulfoxiden

Die ersten Versuche zur Darstellung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** wurden von *Reggelin* bereits in den späten 1980er Jahren durchgeführt.<sup>[107]</sup> Die Synthese sollte zunächst über Iminierungsreaktionen (siehe Kapitel 2.3.1) an dem geminalen Bis(sulfoxid) **110** realisiert werden (Schema 2.28), welches in zwei Stufen aus dem Andersen Reagenz **51** in enantiomerenreiner Form zugänglich war.



Schema 2.28 Geplante Synthese des Bis(sulfoximin)s **22** über eine oxidative Iminierung am Bis(sulfoxid) **110**, das aus dem Andersen-Reagenz **51** zugänglich ist.

Die anschließenden Iminierungsversuche erbrachten allerdings nicht den gewünschten Erfolg. Bei der Umsetzung mit MSH wurde lediglich das Monoiminierungsprodukt **112** erhalten (Schema 2.29, oben). Weitere Umsetzungen von **112** mit MSH erbrachten nicht das zweifach iminierte Produkt.



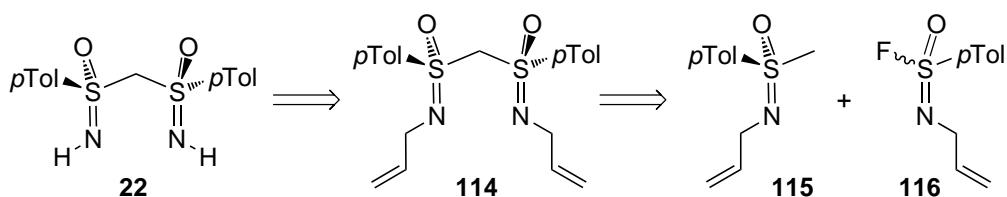
Schema 2.29 Versuchte Iminierungsreaktionen am geminalen Bis(sulfoxid) **110**.

Monoiminierungsprodukte erbrachten auch Reaktionen mit anderen nitrenoiden Systemen, wie z.B. HN<sub>3</sub> (nicht gezeigt). Nur mit Blei(IV)acetat/N-Aminophthalimid konnte das zweifach iminierte Produkt **113** isoliert werden (Schema 2.29, unten), wobei allerdings am Stickstoffatom ein Substituent eingeführt wurde. Die anschließenden Versuche zur Freisetzung der *N*-unsubstituierten Spezies lieferten auch durch Anwendung diverser Protokolle (hydrogenolytisch mit PtO<sub>2</sub>/AcOH, Pd/C/H<sub>2</sub> oder Zn, HCl oder ionisch-reduktiv mit HSiEt<sub>3</sub>/CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H) nicht das gewünschte Produkt **22**.

Da auf diesem Wege eine Synthese von **22** nicht möglich war, wurde diese Strategie verworfen.

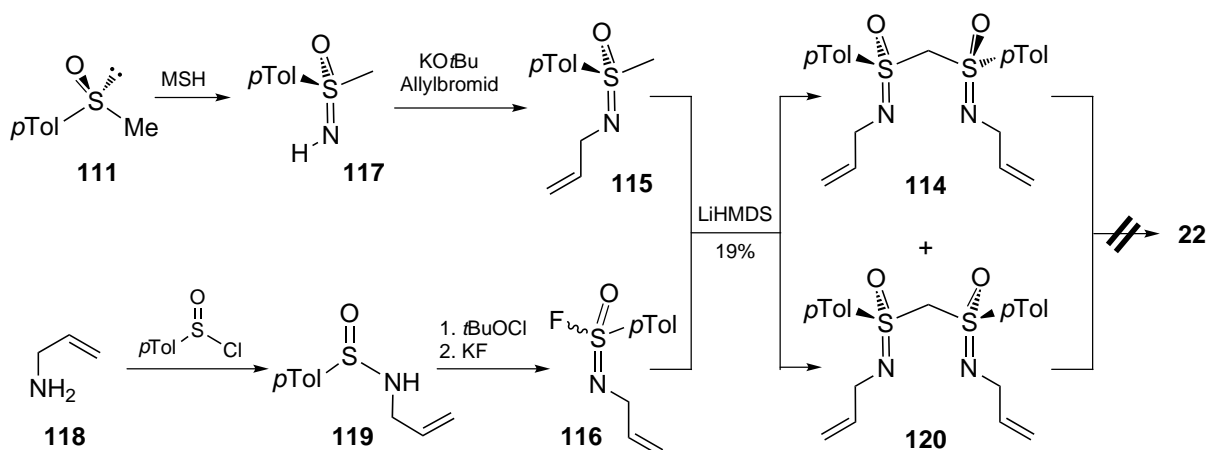
## 2.5.2 über eine Kupplung verschiedener Sulfoximinbausteine

Eine weitere Route zur Synthese von **22** bestand in der Kupplung zweier Schwefel(VI)-Bausteine, wie **115** und **116** (Schema 2.30), die an den beiden Stickstoffen Allylgruppen trugen. Diese sollten nach erfolgter Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s **114** anhand literaturbekannter Methoden einfach abzuspalten sein.



Schema 2.30 Retrosynthetische Überlegungen zur Synthese des Zielmoleküls **22** über eine Kupplung der beiden Schwefel(VI)-Bausteine **115** und **116**.

Die Synthese des Bausteins **115** erfolgte über die MSH-Iminierung des Sulfoxids **111** und die Anbringung der Allylschutzgruppe am Stickstoffatom.



Schema 2.31 Synthese der beiden Sulfoximinbausteine **115** und **116**, Kupplung zu den beiden Bis(sulfoximin)en **114** und **120** und gescheiterte *N*-Entschützung.

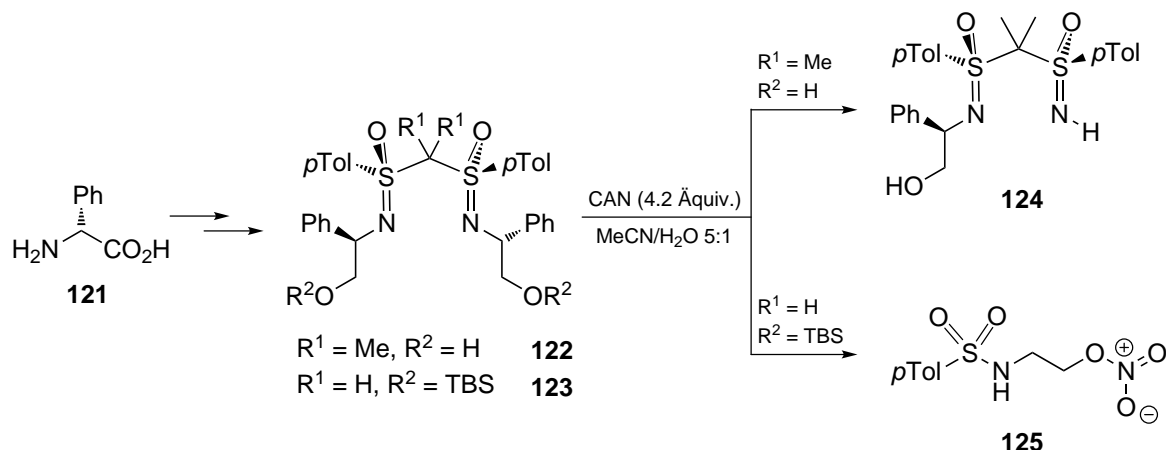
Das Sulfonimidoylfluorid **116** erhielt *Reggelin* über die Sulfinylierung von Allylamin (**118**) mit anschließender Oxidation mittels *tert*-Butylhypochlorit und Fluorierung zur Verbindung **116**, welche allerdings nur in racemischer Form zugänglich war.

Die Kupplung der beiden Bausteine erfolgte mit LiHMDS, wobei als Produkt ein 1:1-Gemisch der beiden diastereomeren geminalen Bis(sulfoximine)en **114** und **120** erhalten wurde, die sich allerdings über Chromatographie nicht voneinander trennen ließen. Daher wurde die Entschützung aus dem Gemisch heraus versucht. Wie sich dabei herausstellte, ließen sich die beiden Allylgruppen weder Rhodium-katalysiert ( $\text{RhCl}_3$  bzw.  $[\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}]$  und dann  $\text{HCl}$ ) noch durch Anwendung anderer bekannter Methoden abspalten, weshalb auch diese Strategie verworfen wurde.

### 2.5.3 über oxidative Debenzylierung

Zu Beginn dieser Untersuchungen stellte *Kaiser* in Anlehnung an die literaturbekannte Syntheseroute von geminalen Bis(sulfoximine)en (siehe Kapitel 2.4.2) ausgehend von (*R*)-Phenylglycin (**121**) die Bis(sulfoximine)en **122** und **123** her. Diese sollten als Ausgangs-

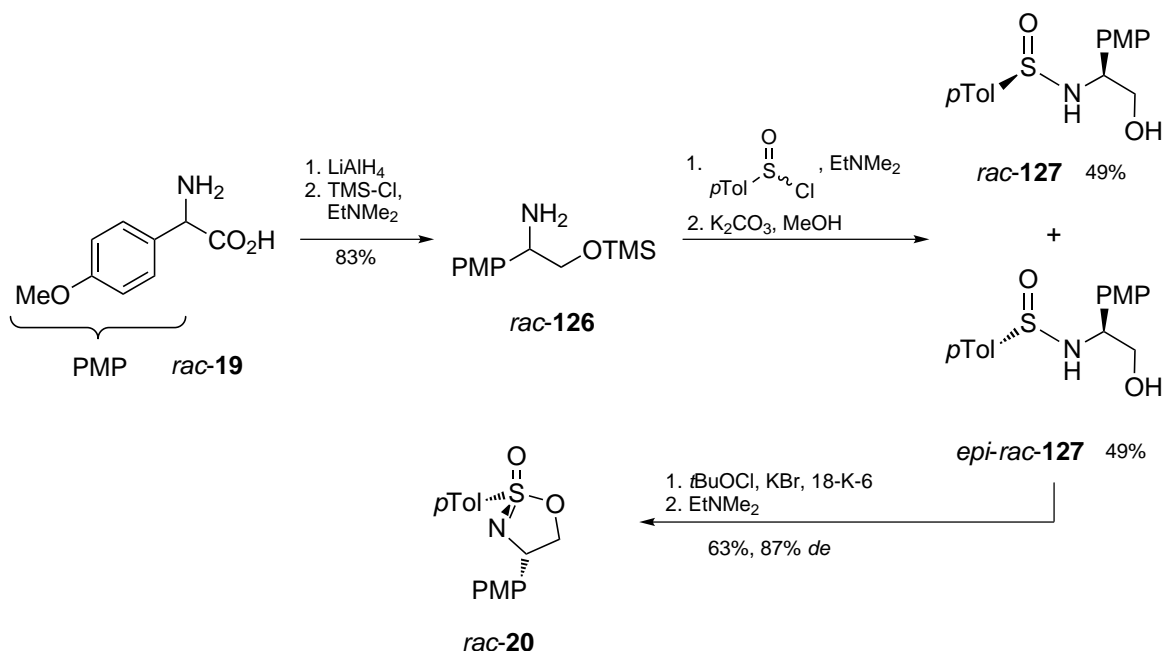
material für eine oxidative Debenzylierung (Abspaltung der Seitenkette) unter Verwendung von CAN dienen.



Schema 2.32 Synthese der Bis(sulfoximine) **122** und **123** und Versuche zur oxidativen Abspaltung der Seitenkette mittels CAN.

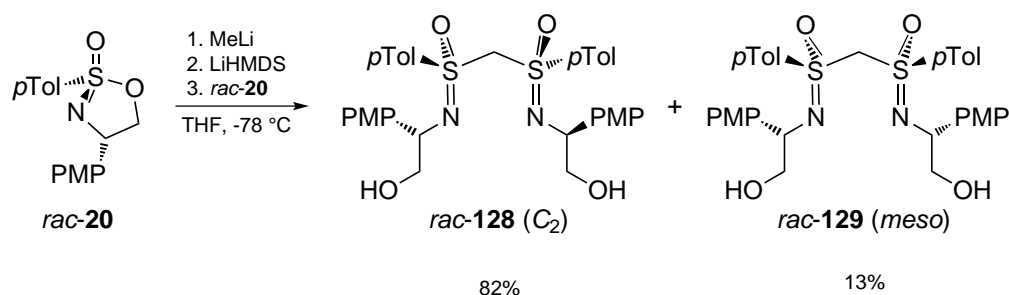
Die Ergebnisse hieraus zeigten, dass eine gezielte Reaktionsführung hin zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22** nicht erfolgreich gestaltet werden konnten. Vielmehr erhielt man eine Vielzahl an Nebenprodukten, wie z.B. das mono-dealkylierte Produkt **124**, die sich allerdings chromatographisch nicht trennen ließen. Ebenso konnte in einer geringen Ausbeute das Sulfonamid **125** detektiert werden, das aus einer Umlagerungsreaktion heraus entstanden sein muss (nicht näher ausgeführt). Anhand dieser Befunde wurde eine oxidative Debenzylierung der Seitenkette des von Phenylglycine abgeleiteten Bis(sulfoximin)s mit CAN verworfen.

Als vielversprechend gestaltete sich die Methode einer Dealkylierung mittels DDQ. Da hierfür elektronenreiche benzyliche Systeme benötigt werden, stellte *Kaiser* ein von der unnatürlichen Aminosäure *para*-Methoxyphenylglycine (**19**) abgeleitetes zyklisches Sulfonimidat **20** her (Schema 2.33). Dabei verwendete er das etablierte Verfahren zur Synthese von zyklischen Sulfonimidaten nach *Reggelin*, wobei die Synthese mit racemischem Material aufgrund der stereoindifferenten Strecker-Reaktion zur Darstellung von **19** durchgeführt wurde.



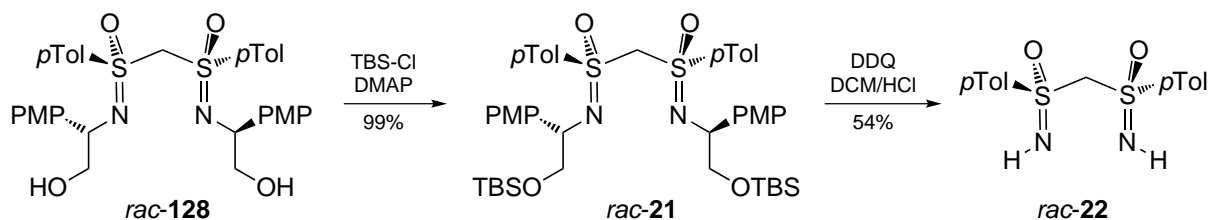
Schema 2.33 Synthesesequenz zur Darstellung des zyklischen Sulfoximidats **rac-20**.

Nach Reduktion und *O*-TMS-Schützung (Aminoalkohol **rac-126**) wurden die beiden Sulfinamide **rac-127** und **epi-rac-127** im Verhältnis 1:1 erhalten, welche anschließend in das Sulfoximidat **rac-20** mit sehr guten Stereoselektivitäten (87% *de*) überführt werden konnten. Bei der nachfolgenden Ringöffnung zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s mit Methylolithium wurde eine beachtliche Selektivität in Bezug auf das Verhältnis des  $\text{C}_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)s **rac-128** zum *meso*-Isomer **rac-129** erreicht (Schema 2.34). Je niedriger die Reaktionstemperatur bei der Zugabe des deprotonierten Methylsulfoximins (nicht gezeigt) zu dem zyklischen Sulfoximidat gehalten wurde, umso mehr wurde die Bildung von **rac-128** bevorzugt.



Schema 2.34 Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s **rac-128** mit dem isomeren Bis(sulfoximin) **rac-129** als Nebenprodukt.

Nach Schützung der Hydroxyfunktionen von **rac-128** als TBS-Ether folgte der Schlüsselschritt, die oxidative Abspaltung der *N*-Alkylketten mit DDQ. So konnte zum ersten Mal das *N*-unsubstituierte geminale Bis(sulfoximin) **rac-22** synthetisiert werden (Schema 2.35).



Schema 2.35 Erste Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s *rac-22*.

Weiterhin erfolgte eine Bestätigung der Struktur von *rac-22* mittels der Röntgenstrukturanalyse (Abbildung 2.10).

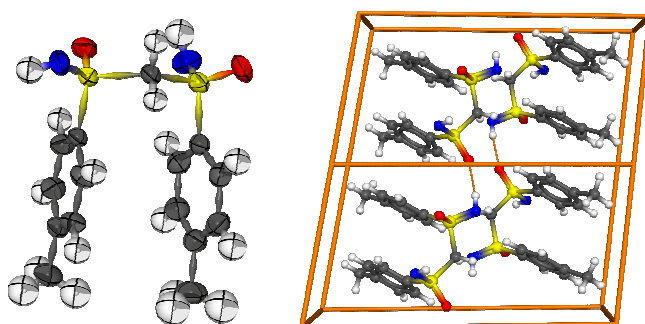


Abbildung 2.10 Röntgenstruktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff) von *rac-22* (links: Wahrscheinlichkeitsellipsoide (50% Level), rechts: Plot der 1x2x1 Einheitszellen).

Im Gegensatz zu dem *O*-TBS-geschütztem Bis(sulfoximin) **16**, das in einer fast  $C_2$ -symmetrischen Konformation kristallisiert, zeigt die Kristallstruktur von *rac-22* eine asymmetrische, fast koplanare Anordnung der beiden aromatischen Ringe. Diese Tolyreste bilden säulenartige Stacks mit benachbarten Molekülen, welche zusätzlich durch  $S=O \cdots HN=S$ -Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden.<sup>[39]</sup>

Wie bereits erwähnt, wurde *rac-22* aufgrund des Ausgangsmaterials auch nur in racemischer Form erhalten. Somit konnte das Potential als Ligand in asymmetrischen Übergangsmetall-Katalysen nicht getestet werden, da zuerst noch eine Methode zur Trennung der Enantiomere gefunden werden musste. Diese könnte unter anderem in einer Racematspaltung bestehen, wie es von der Arbeitsgruppe *Gais* an *N*-unsubstituierten Monosulfoximinien beschrieben wurde.<sup>[111]</sup>



---

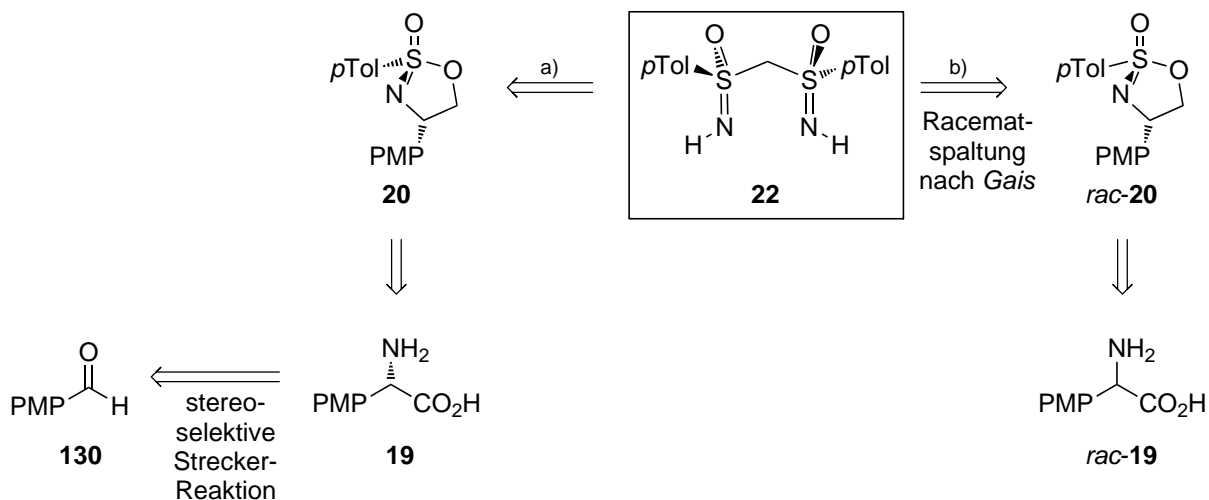
## 3 Stereoselektive Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s

---

### 3.1 Versuche zur Trennung der Enantiomere von **22**

---

Zu Beginn der eigenen Untersuchungen zur stereoselektiven Darstellung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt, die beide auf der von *Kaiser* präsentierten racemischen Synthese beruhten (Schema 3.1).



Schema 3.1 Retrosynthetische Überlegung zur Darstellung von enantiomerenreinem **22** ausgehend von enantiomerenreinem **19** über eine stereoselektive Strecker Synthese (links) oder von racemischem **19** mit anschließender Racematspaltung (nicht gezeigt, rechts).

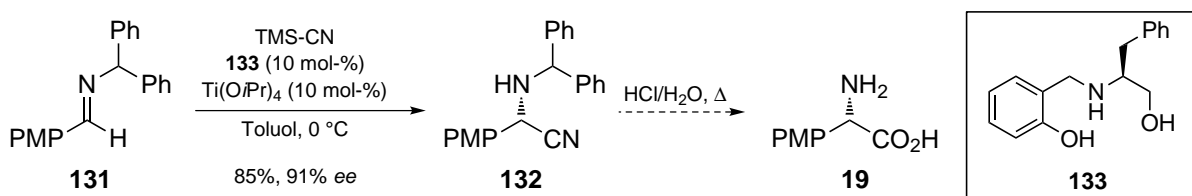
Dazu bietet sich einerseits eine asymmetrische Synthese zur Darstellung der Aminosäure **19** über eine Titan-katalysierte, stereoselektive Strecker-Reaktion an (Schema 3.1, Weg a). Die anschließenden Stufen zu **20** würden auf dem von *Kaiser* gezeigten Weg erfolgen.

Andererseits könnte eine Trennung der Enantiomere von **22** über die von *Gais* publizierte Racematspaltung (Methode der halben Quantität, siehe Abschnitt 2.3.3) erfolgreich gestaltet

werden (Schema 3.1, Weg b).<sup>[111]</sup> Die verschiedenen Ansätze und die Ergebnisse hieraus sollen im Folgenden erläutert werden.

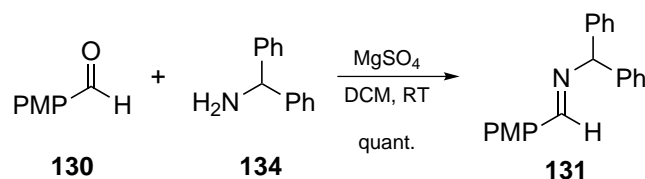
### 3.1.1 Asymmetrische Strecker-Reaktion zur Darstellung der unnatürlichen Aminosäure **19**.

Eine asymmetrische Synthese zur Darstellung der Aminosäure **19** ist in der Literatur nur sehr begrenzt beschrieben. Ein zunächst vielversprechender Ansatz lieferte eine Publikation von *Vilaivan*,<sup>[141]</sup> in der die Umsetzung von *N*-geschützten aromatischen Iminen mit TMS-CN unter Verwendung von Titan-Komplexen mit Aminoalkoholen als chirale Liganden beschrieben wurde. Das gewünschte Strecker-Produkt **132** wurde dabei in einer guten Ausbeute und Selektivität erhalten (Schema 3.2). Die anschließende saure Hydrolyse zur Aminosäure **19** sollte ebenso kein Problem darstellen.

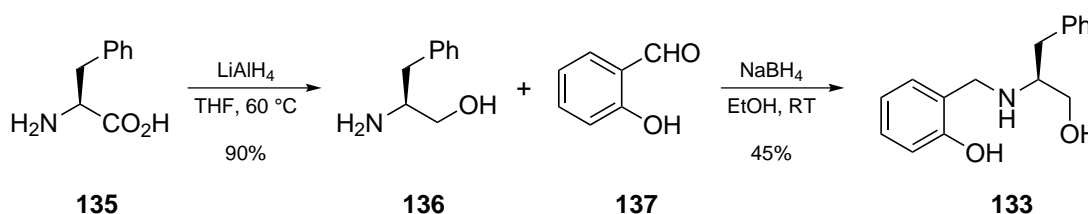


Schema 3.2 Die von *Vilaivan* beschriebene asymmetrische Strecker-Reaktion zur Darstellung des Nitrils **132** und die saure Hydrolyse zur unnatürlichen Aminosäure **19**.

Dieser Publikation folgend wurden sowohl das geschützte Imin **131** als auch der Ligand **133** [ausgehend von (*S*)-Phenylalanin (**135**) über Reduktion und reduktive Aminierung] hergestellt. Die jeweiligen Substrate konnten dabei in zufriedenstellenden Ausbeuten erhalten werden (Schema 3.3 und Schema 3.4).



Schema 3.3 Herstellung des *N*-geschützten Imins **131**.



Schema 3.4 Zweistufensynthese zur Herstellung des Aminoalkohols **133** ausgehend von (*S*)-Phenylalanin (**135**).

Anschließend wurde in Analogie an die Literaturvorschrift die asymmetrische Strecker-Reaktion bei unterschiedlichen Temperaturen und Ansatzgrößen durchgeführt (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Asymmetrische Strecker-Reaktionen zu dem Nitril **132** unter Variation der Temperatur und der Ansatzgröße.

**131** → **132**

**133**

#	Ansatzgröße	Temperatur	Ausbeute	ee <sup>[a]</sup>
1	1.0 mmol	0 °C → RT	79%	79% <sup>[b]</sup> , 62% <sup>[c]</sup>
2	5.0 mmol	-10 °C	99%	33%
3	5.0 mmol	RT	96%	15%

[a] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1.0 Äquiv. (+)-CSA als Shift-Reagenz;

[b] bestimmt aus dem Rohprodukt; [c] bestimmt nach flashchromatographischer Aufreinigung.

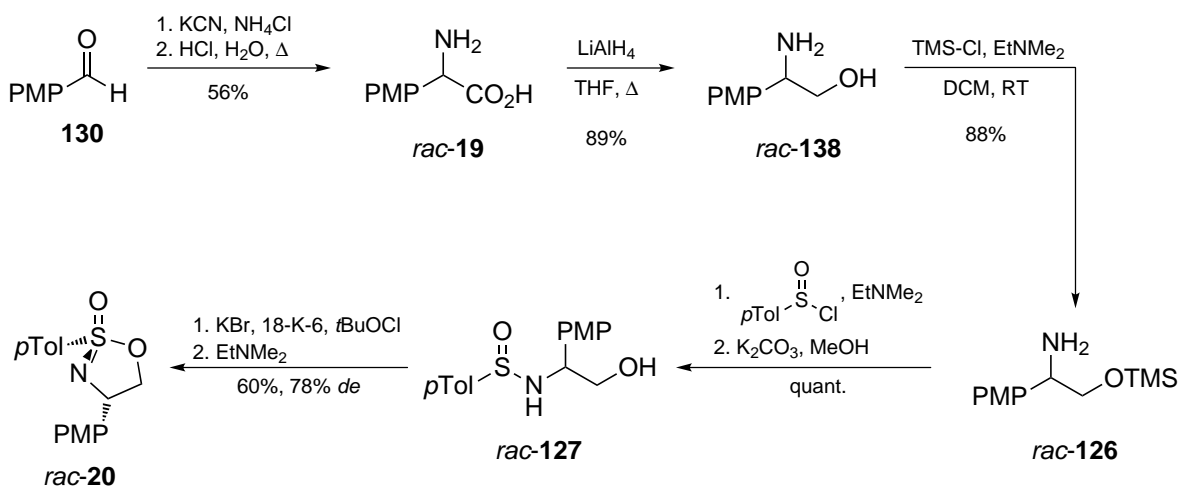
Dabei konnte festgestellt werden, dass das stereogene Zentrum von **132** labil gegenüber sauren Bedingungen ist. So fand eine Teilracemisierung während der flashchromatographischen Aufreinigung statt (Eintrag 1). Weiterhin war es unmöglich die von *Vilaivan* vorgestellten Ergebnisse in Hinblick auf die Selektivitäten zu reproduzieren. Die beschriebenen Enantiomerenüberschüsse konnten nur bei Ansatzgrößen von max. 0.1 mmol (beschrieben als „large-scale“) beobachtet werden. Eine Erhöhung der Ansatzgröße um den Faktor 50 (verglichen zu den Literaturansätzen, Einträge 2 und 3) führte zu einer drastischen Verschlechterung der Selektivität.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden keine weiteren Versuche in Hinblick auf die stereoselektive Darstellung der Aminosäure **19** unternommen.

### 3.1.2 Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** nach der Methode der halben Quantität

Da die Synthese der enantiomerenreinen Aminosäure **19** scheiterte, erfolgte die Synthese des Bis(sulfoximin)s **22** zunächst auf der von *Kaiser* beschriebene Route über eine DDQ-induzierte oxidative Spaltung.<sup>[38-39]</sup> Anschließend sollte eine Trennung der Enantiomere über die von *Gais* vorgestellte Racematspaltung mit Hilfe von CSA durchgeführt werden.

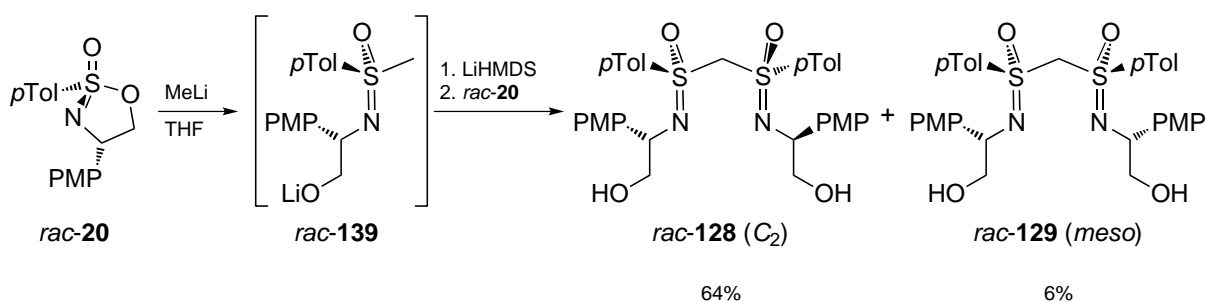
Zu Beginn der Synthese wurde das zyklische Sulfonimidat *rac*-**20** in einer Gesamtausbeute von 26% ausgehend von *para*-Methoxybenzaldehyd (**130**) in sechs Stufen erhalten (Schema 3.5).



Schema 3.5 Darstellung des zyklischen Sulfonimidats *rac*-**20** ausgehend von *para*-Methoxybenzaldehyd (**130**).

Dabei lieferte die Strecker-Synthese mit anschließender saurer Hydrolyse *rac*-**19** ausgehend von **130**. Nach Reduktion der Säurefunktion mit LiAlH<sub>4</sub> und Schützung der entstehenden Hydroxyfunktion als TMS-Ether erhielt man den geschützten Aminoalkohol *rac*-**126** in guten Ausbeuten. Die anschließende Sulfinylierung erfolgte als Zwei-Stufen-Sequenz, in der zuerst *rac*-**126** mit *in situ* hergestelltem *para*-Tolylsulfinylsäurechlorid umgesetzt und das daraus resultierende Rohprodukt mit Kaliumcarbonat/Methanol entschützt wurde. Nach Aufarbeitung erhielt man das Sulfinamid *rac*-**127** in zufriedenstellenden Ausbeuten als ein 1:1-Gemisch der beiden Diastereomere. Die anschließende diastereomeren-differenzierende Zyklisierung lieferte das kristalline zyklische Sulfonimidat *rac*-**20** in einer guten Ausbeute und Selektivität, wobei das ungewünschte Diastereomer über Kristallisation abgetrennt werden konnte.

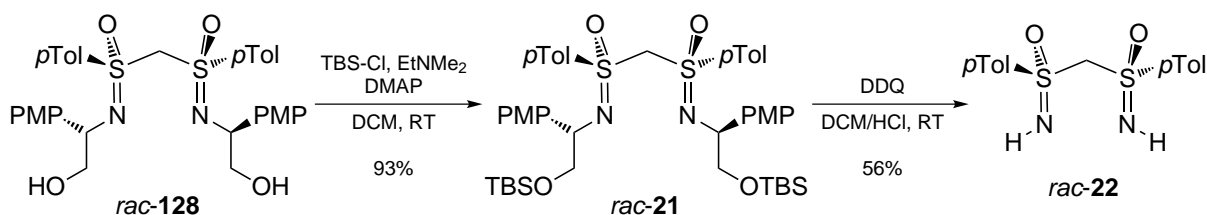
Die nachfolgende Synthese des geminalen Bis(sulfoximin)s *rac*-**128** erfolgte zum ersten Mal in einer neu konzipierten Inversapparatur (Abbildung der Apparatur, siehe Abschnitt 6.4.6), in der die Zugabe des *in situ* hergestellten lithiierten Methylsulfoximins *rac*-**139** bei sehr tiefen Temperaturen ohne Unterbrechung der Kühlung (auch in großen Maßstäben) gewährleistet ist.



Schema 3.6 Herstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s *rac-128* und dessen Isomer *rac-129*.

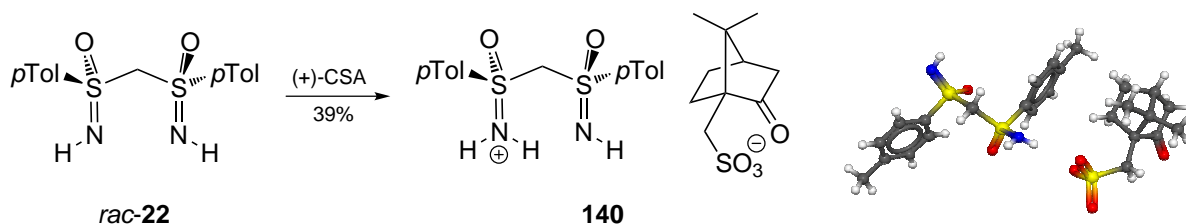
Nach Aufarbeitung erhielt man die beiden Bis(sulfoximin)e *rac-128* und *rac-129* in einem Diastereomerenverhältnis von 8:1 zugunsten des  $C_2$ -symmetrischen Produktes, das mittels Flashchromatographie von dessen Stereoisomer abgetrennt werden konnte.

Nach Schützung der beiden Hydroxygruppen von *rac-128* als TBS-Ether (*rac-21*) wurde der Schlüsselschritt, die DDQ-induzierte oxidative Spaltung, durchgeführt. Das *N*-unsubstituierte geminale Bis(sulfoximin) *rac-22* konnte nach Kristallisation in 56% Ausbeute isoliert werden (Schema 3.7).



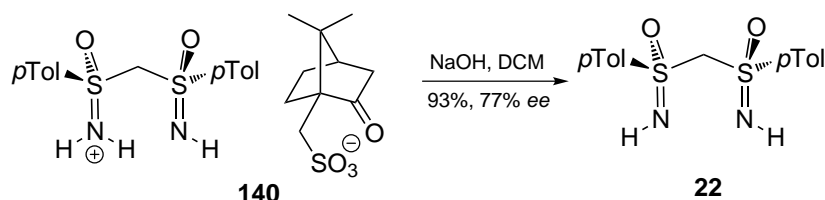
Schema 3.7 TBS-Schützung der Hydroxygruppen von *rac-128* und DDQ-induzierte oxidative Spaltung zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) *rac-22*.

Die ersten Versuche zur Racematspaltung nach *Gais*<sup>[111]</sup> wurden mit geringen Mengen (0.3 mmol) an *rac-22* und (+)-CSA (**65**) als chiraler Säure durchgeführt. Dabei mussten die Reaktionen erheblich verdünnter als in der Literatur beschrieben durchgeführt werden (0.2 mmol mL<sup>-1</sup> vs. 1.7 mmol mL<sup>-1</sup>), da die Löslichkeit von *rac-22* in Aceton um einiges geringer ist als die des Methylsulfoximins **54** (siehe Schema 2.16, Kapitel 2.3.3). Dennoch konnte nach einer kurzen Induktionsperiode die Kristallisation eines farblosen, kristallinen Festkörpers beobachtet werden. Eine Röntgenstrukturanalyse dieses Feststoffs lieferte die Identität der Verbindung in Form des Salzes aus **22** und (+)-CSA (Verbindung **140**, Schema 3.8).



Schema 3.8 Umsetzung von *rac*-**22** und (+)-CSA (links) und Röntgenstrukturanalyse des daraus resultierenden diastereomeren Salzes **140** (rechts, blau Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff).

Anschließend erfolgte die Freisetzung von **22** durch Umsetzung des Salzes **140** mit wässriger KOH-Lösung (Schema 3.9). Dabei wurde das geminale Bis(sulfoximin) **22** in sehr guten Ausbeuten (ausgehend von **140**) erhalten.



Schema 3.9 Freisetzung des geminalen Bis(sulfoximin)s **22** aus dem Salz **140**.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses von **22** konnte mittels GC an chiraler Phase bestimmt werden (Abbildung 3.1, rechts).

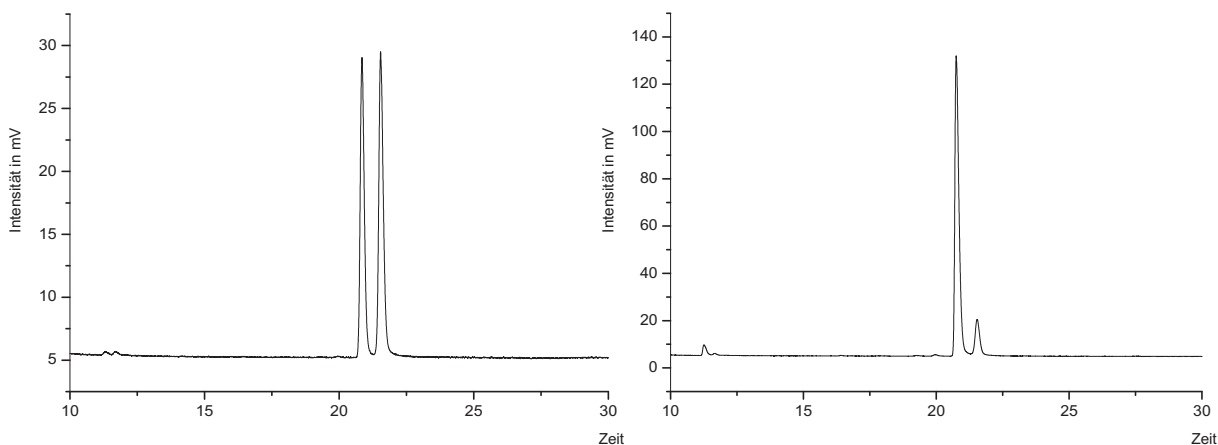


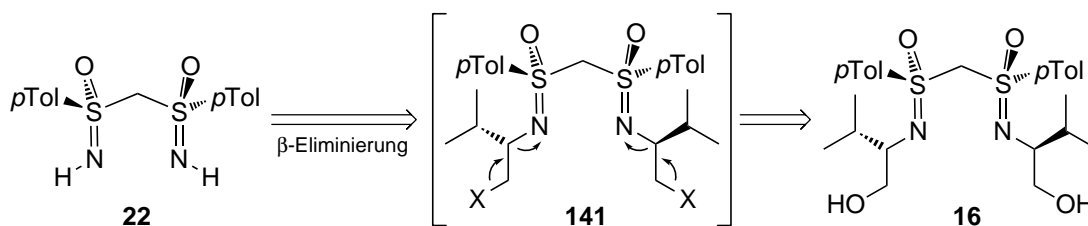
Abbildung 3.1 Ausschnitte der GC-Chromatogramme von *rac*-**22** (links) und dem aus der Racematspaltung erhaltenen Bis(sulfoximin) (rechts).

Dieser lag allerdings nur in Bereichen von max. 77%, wodurch eine Anwendung als Ligand in asymmetrischen Übergangsmetall-Katalysen nicht in Frage kam.

Da somit auf diesem Weg die Isolierung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** in enantiomerenreiner Form nicht erreicht werden konnte, sollte dieses Ziel auf einem anderen Syntheseweg versucht werden.

## 3.2 Stereoselektive Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** über eine Metall-induzierte $\beta$ -Eliminierung

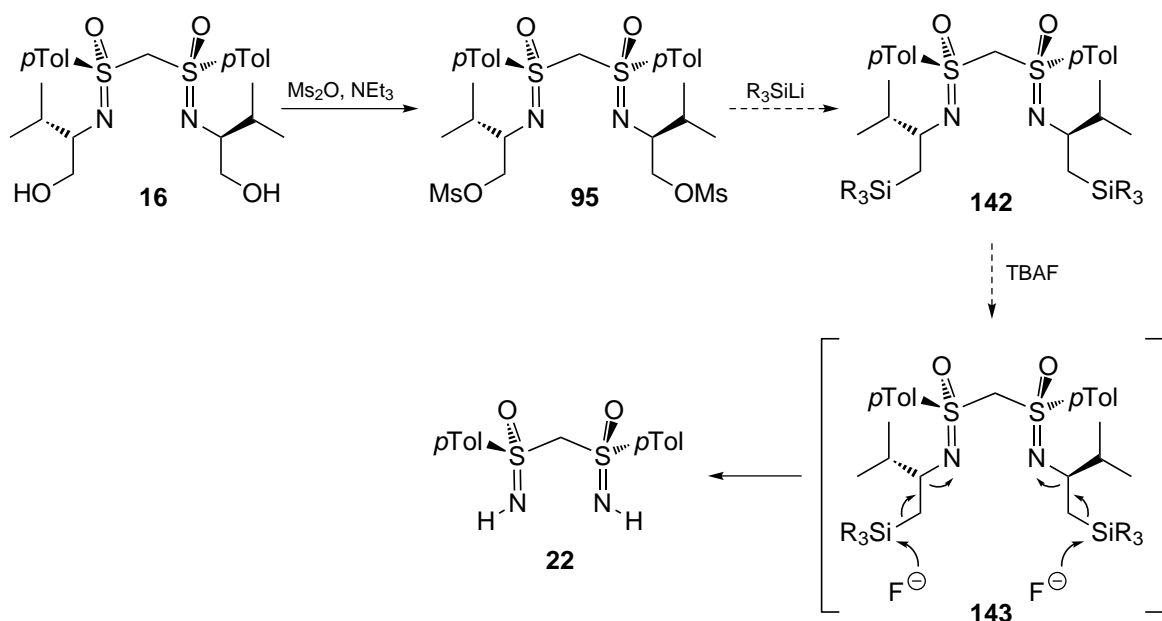
Retrosynthetische Überlegungen zeigten, dass ein Zugang zu enantiomerenreinem **22** über eine  $\beta$ -Eliminierung von 3-Methyl-1-buten aus dem Valin-abgeleiteten Bis(sulfoximin)-Grundgerüst **16** möglich sein könnte (Schema 3.10).



Schema 3.10 Retrosynthetische Analyse von **22** über eine  $\beta$ -Eliminierung.

Das geminale Bis(sulfoximin) **16**, das in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 79% ausgehend von L-Valin zugänglich ist,<sup>[32]</sup> bietet mit seinen beiden Hydroxyfunktionen Variationsmöglichkeiten durch Substitutionsreaktionen, was *Spohr* bereits in vorangegangenen Arbeiten zeigen konnte (siehe auch Schema 2.20, Abschnitt 2.4.2).<sup>[133, 137]</sup>

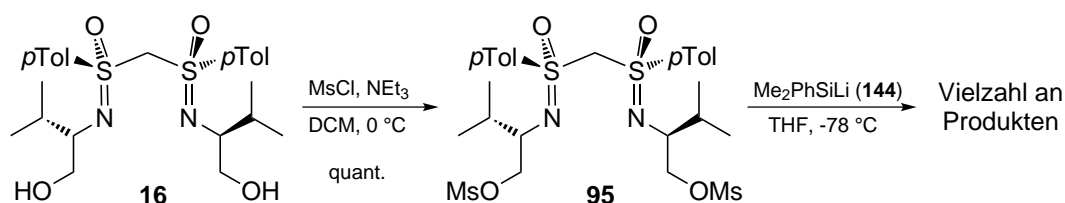
Zu Beginn dieser Untersuchungen sollten diese beiden Hydroxyfunktionen nach Aktivierung durch Mesylierung in Silylgruppen umgewandelt und die Seitenkette von **142** anschließend durch eine Fluorid-induzierte  $\beta$ -Eliminierung entfernt werden (Schema 3.11).



Schema 3.11 Geplante Fluorid-induzierte  $\beta$ -Eliminierung zu **22** über das Silyl-bis(sulfoximin) **142**.

Die bereits bekannte Mesylierung der beiden Hydroxygruppen von **16**<sup>[32]</sup> konnte durch die Verwendung von Methansulfonsäurechlorid anstelle von Methansulfonsäureanhydrid vereinfacht werden, da Methansulfonsäurechlorid als Flüssigkeit handhabbarer und sich im Gegensatz zu Methansulfonsäureanhydrid nicht hygroskopisch verhält. Hierbei wurde bei einer Reaktionszeit von nur 30 min lediglich das dimesylierte Bis(sulfoximin) **95** in quantitativen Ausbeuten und kein dichloriertes Bis(sulfoximin) **92** beobachtet (zur Problematik der Mesylierung, siehe Schema 2.21, Kapitel 2.4.2). Dieses Resultat ist mit der erheblich reduzierten Reaktionszeit (30 min vs. 2 h) und einer höheren Verdünnung zu begründen.

Die nachfolgenden Silylierungen mit Dimethylphenylsilyllithium (**144**) führten allerdings nicht zu dem gewünschten Produkt (Schema 3.12). Obwohl die Zugabe von **144** zu **95** bei tiefen Temperaturen erfolgte, konnte anhand von DC-Kontrollen eine Vielzahl an Produkten detektiert werden, die sich chromatographisch nicht trennen ließen.

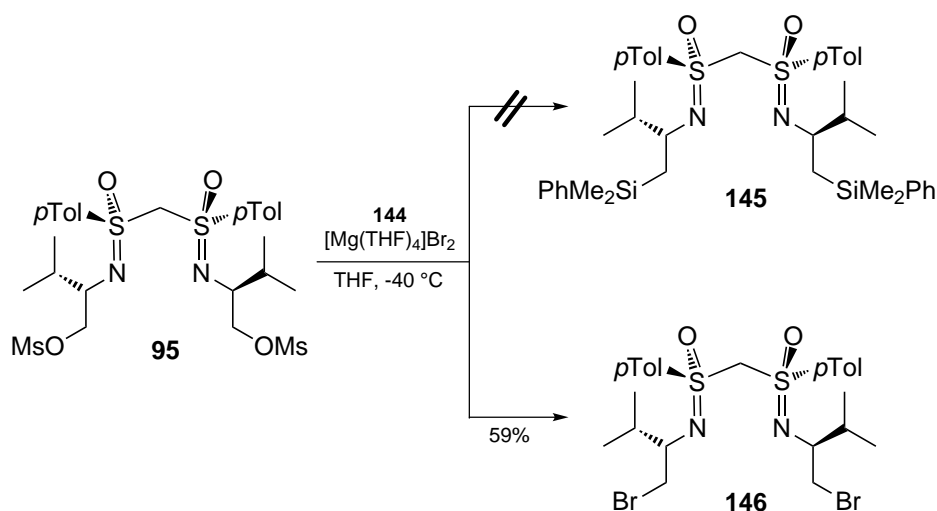


Schema 3.12 Mesylierung der Hydroxyfunktionen von **16** und nachfolgende gescheiterte Silylierungen.

Das Scheitern der Silylierungen mit der lithiierten Spezies **144** ist vermutlich dessen hoher Reaktivität und möglicherweise ihrer Basizität geschuldet. Aus diesem Grund sollte eine Transmetallierung zum Grignardreagenz mit Hilfe von [Mg(THF)<sub>4</sub>]Br<sub>2</sub> eine Herabsenkung der Reaktivität bewirken.

Bei der Umsetzung des mesylierten Bis(sulfoximin)s **95**, des lithiierten Silans **144** und des Transmetallierungsreagenzes konnte allerdings kein silyliertes Bis(sulfoximin) **145** isoliert werden (Schema 3.13).





Schema 3.13 Versuchte Synthese des disilylierten Bis(sulfoximin)s **145**. Stattdessen wurde das dibromierte Bis(sulfoximin) **146** erhalten.

Vielmehr wurde das dibromierte Bis(sulfoximin) **146** erhalten, dessen Struktur anhand von NMR-spektroskopischen Untersuchungen aufgeklärt werden konnte, da im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 3.2, links) hochfeldig verschobene Methylengruppen detektierbar waren, die auf einen Halogensubstituenten hinwiesen. Zusätzliche massenspektrometrische Experimente (Abbildung 3.2, rechts) bestätigten eine Substitution der Mesylatgruppen gegen Brom, was an dem vorliegenden Isotopenmuster eindeutig erkennbar war.

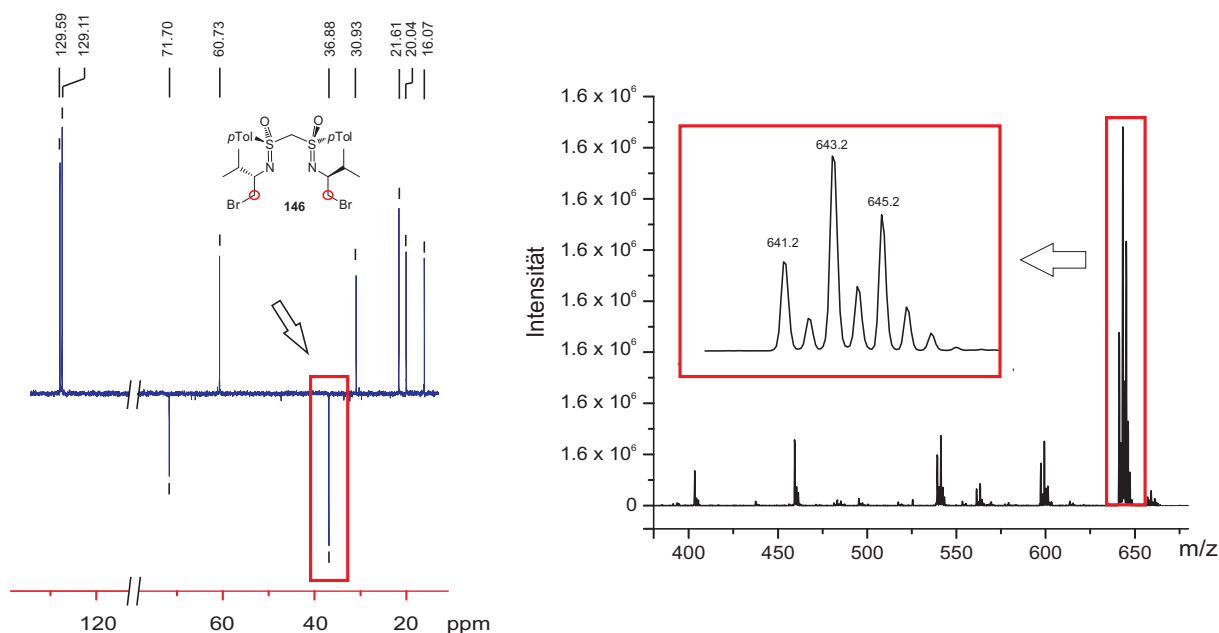
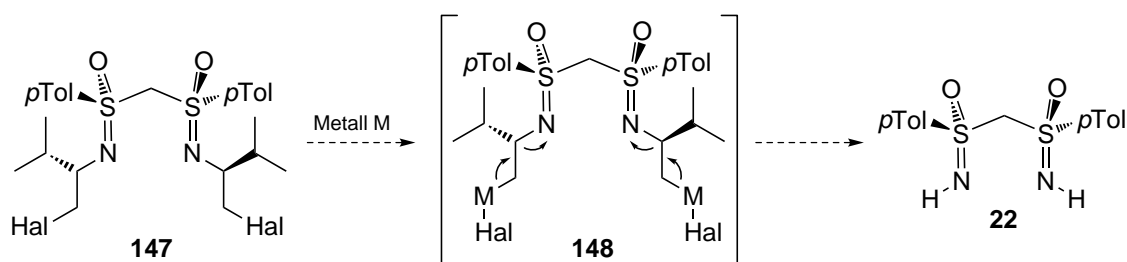


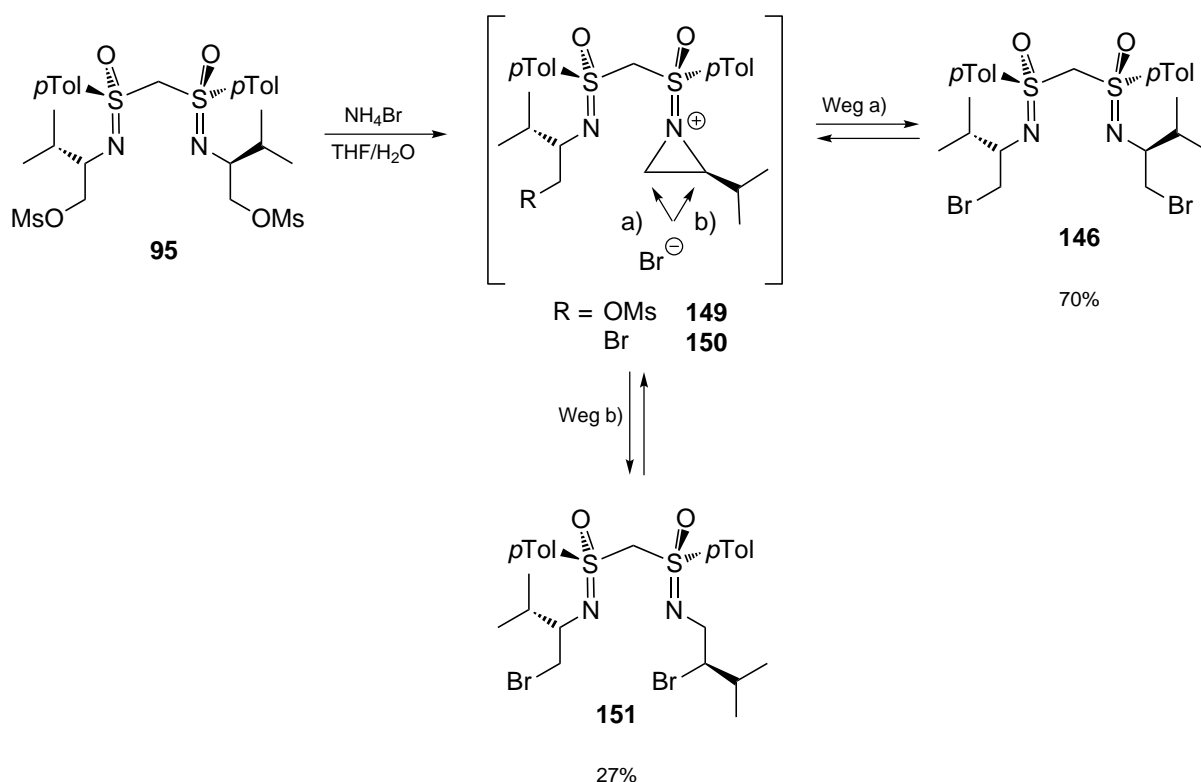
Abbildung 3.2  $^{13}\text{C}$ -NMR- (links) und Massenspektrum (rechts) des dibromierten Bis(sulfoximin)s **146**.

Zwar konnte das eigentliche Ziel, die Synthese des disilylierten Bis(sulfoximin)s **145** nicht erreicht werden, allerdings eröffnete die Darstellung des dibromierten Systems **146** neue Möglichkeiten zur Darstellung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**. Durch Insertion eines Metalls (z.B. Zink, Magnesium, etc.) in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung könnte eine instabile Organometallverbindung **148** entstehen, die zum gewünschten Produkt **22** eliminieren sollte (Schema 3.14).



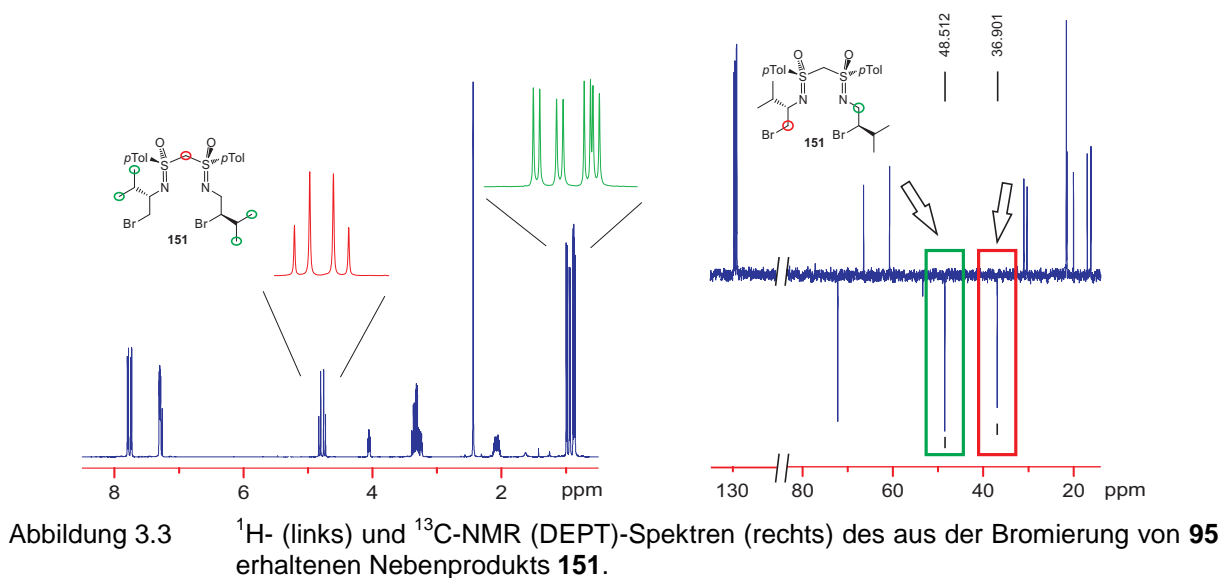
Schema 3.14 Mögliche Metall-induzierte  $\beta$ -Eliminierung zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22** aus einem dihalogenierten Bis(sulfoximin) **147**.

Aus diesem Grund wurde die Synthese des dibromierten Bis(sulfoximin)s **146** optimiert. Es zeigte sich, dass die Umsetzung zwischen dem dimesylierten Bis(sulfoximin) **95** und einer ges. Ammoniumbromid-Lösung in einem zweiphasigen System aus THF/Wasser bei erhöhten Temperaturen in guten Ausbeuten zu dem gewünschten Produkt **146** (Schema 3.15) führte.



Schema 3.15 Synthese des dibromierten Bis(sulfoximin)s **146** und dessen umgelagerten Isomers **151** über die Aziridiniumzwischenstufen **149** bzw. **150**.

Als Nebenprodukt erhielt man dabei in 27% Ausbeute ein Bis(sulfoximin), dessen  $C_2$ -Symmetrie aufgehoben war. Dies konnte anhand der NMR-spektroskopischen Daten festgestellt werden, da ein „doppelter“ Signalsatz vorhanden war (Abbildung 3.3, links). Zusätzlich zeigten die Methylenprotonen nicht wie üblich ein Singulett, sondern jedes Proton spaltete in ein Dublett auf.



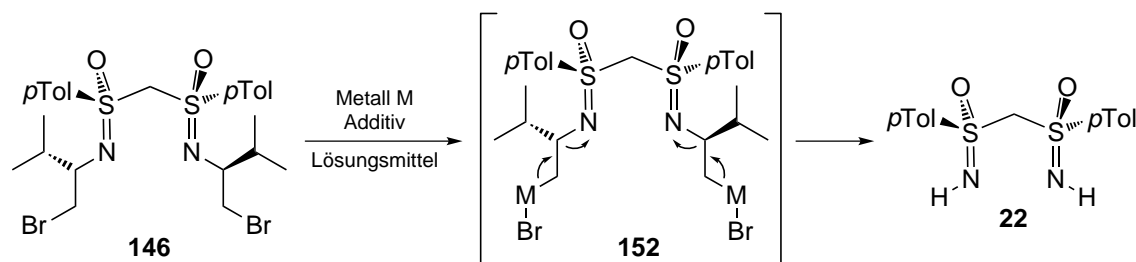
Weitere Anhaltspunkte lieferte das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (Abbildung 3.3, rechts), da hier zwei unterschiedliche Methylenkohlenstoffatome beobachtet wurden, die aufgrund ihrer chemischen Verschiebungen mit unterschiedlichen Substituenten (Iminostickstoff bei 48.5 ppm vs. Brom bei 36.9 ppm) verknüpft sein müssen.

Durch die Isolierung von **151** konnte der von *Reggelin* postulierte Mechanismus<sup>[32]</sup> bestätigt werden, dass die Substitutionsreaktionen an geminalen Bis(sulfoximin)en über eine Aziridiniumzwischenstufe **149** bzw. **150** verlaufen (siehe auch Schema 2.21). Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass reines **146** sich in Lösung innerhalb von wenigen Tagen zum Teil in das Isomer **151** umwandelte.

Das Stickstoffatom kann in einer intramolekularen Reaktion das Bromid substituieren, das wiederum den gebildeten Dreiring von **150** an zwei verschiedenen Positionen öffnet. Der Angriff auf das sekundäre Kohlenstoffatom [Weg a), Schema 3.15] ist dabei gegenüber dem Angriff auf das tertiäre Kohlenstoffatom bevorzugt (Weg b). Dies spiegelt auch das Verhältnis der beiden Isomere wider, die nach der in Schema 3.15 gezeigten Reaktion in einem Verhältnis von 2.16:1 zugunsten von **146** erhalten wurden.

Nach Optimierung der Synthese von **146** sollte nun die Metall-induzierte  $\beta$ -Eliminierung durchgeführt werden. Dabei erfolgte zu Beginn sowohl eine Variation des Metalls als auch des Lösungsmittels. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 3.2 wiedergegeben.

Tabelle 3.2 Optimierungsversuche zur Metall-induzierten  $\beta$ -Eliminierung zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22**.



#	Metall (Äquiv.)	Lösungsmittel	Additiv (Äquiv.)	Ausbeute <b>22</b>
1	Magnesium	THF	Me-I (0.1)	_[a]
2	Zink (3.0)	DMF	TMS-Cl (2.0)	_[a]
3	Rieke-Zink	THF	-	_[a]
4	Zink (3.0)	DMA	I <sub>2</sub> (0.1)	35%
5	Zink (6.0)	DMSO	I <sub>2</sub> (0.1)	40%
6	Zink (12.0)	DMF	I <sub>2</sub> (1.2)	57%
7	Zink (12.0)	DMF	I <sub>2</sub> (2.0)	62%

[a] kein Umsatz detektierbar.

Zu Beginn der Untersuchungen versuchte man eine Grignard-artige Umsetzung mit elementarem Magnesium unter Verwendung von katalytischen Mengen Methyliodid als Aktivator durchzuführen (Tabelle 3.2, Eintrag 1). Allerdings konnte nach einer Reaktionszeit von 24 h und einer Reaktionstemperatur von 66 °C lediglich das Edukt nahezu quantitativ (in Begleitung von geringen Mengen des Umlagerungsprodukts **151**) isoliert werden. Ein Wechsel zu elementarem Zinkstaub und stöchiometrischen Mengen TMS-Cl führte ebenfalls nicht zum Erfolg (Eintrag 2). Die Verwendung von hochreaktivem Rieke-Zink (Herstellung aus Zinkchlorid, Naphthalin und elementarem Lithium)<sup>[142]</sup> führte auch zu keinem Umsatz (Eintrag 3). Erst die Anwendung eines von *Huo* entwickelten Protokolls zur Darstellung von Organozinkverbindungen ausgehend von aliphatischen Halogeniden<sup>[143]</sup> zeigte erste erfolgreiche Reaktionen (Einträge 4-7). Elementares Zink in Verbindung mit elementarem Iod in DMA bzw. DMSO als Lösungsmittel erbrachte das *N*-unsubstituierte geminale Bis(sulfoximin) **22** in 35% bzw. 40% Ausbeute (Einträge 4 und 5). Durch einen Wechsel des Lösungsmittels zu DMF konnte eine Ausbeutesteigerung auf 57% erzielt werden (Eintrag 6).

Des Weiteren wurde deutlich, dass stöchiometrische Mengen Iod notwendig waren, um bessere Ausbeuten an **22** zu erhalten (Eintrag 7).

Um eine Racemisierung unter den gegebenen Reaktionsbedingungen auszuschließen, wurde von den Produkten der Eliminierungsreaktion GC-Chromatogramme an chiraler Phase aufgenommen. Dabei konnte lediglich ein Signal detektiert werden (Abbildung 3.4).

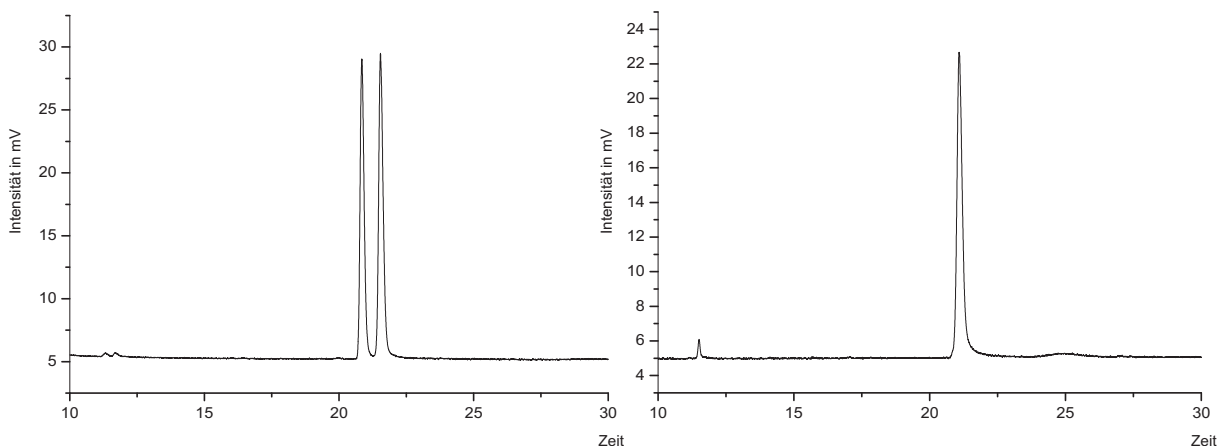
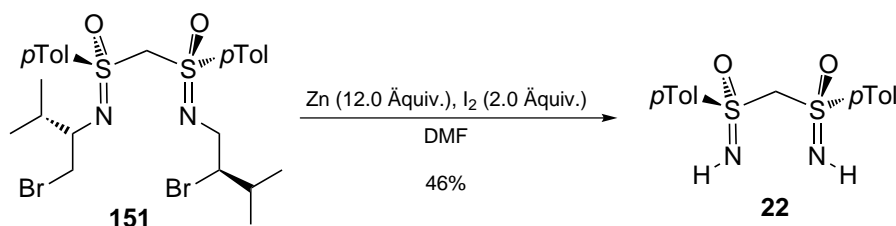


Abbildung 3.4 Ausschnitte der GC-Chromatogramme von *rac*-**22** (links) und dem aus der Eliminierungsreaktion erhaltenen Bis(sulfoximin) (rechts).

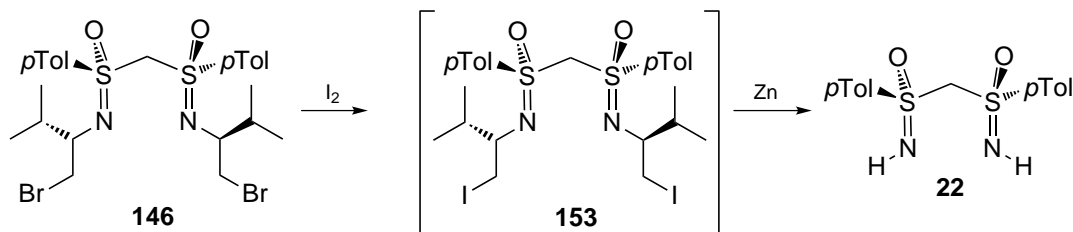
Das unsymmetrisch substituierte dibromierte Bis(sulfoximin) **151** wurde ebenfalls den optimierten Reaktionsbedingungen der Zink-Eliminierung unterworfen (Schema 3.16). Nach verlängerten Reaktionszeiten (16 h vs. 3.5 h bei Verwendung von **146**) konnte dabei ebenfalls das Bis(sulfoximin) **22** in 46% Ausbeute isoliert werden.



Schema 3.16 Zink-induzierte β-Eliminierung zu **22** ausgehend von dem umgelagerten Bis(sulfoximin) **151**.

Die Funktion des Iods als Additiv während der Eliminierungsreaktion konnte noch nicht vollständig aufgeklärt werden. Dabei bestehen zwei Möglichkeiten: Auf der einen Seite kann das Iod die entsprechenden Mengen an Zink aktivieren, um so dessen Insertionsreaktion in die Kohlenstoff-Brom-Bindung zu ermöglichen. Diese Aussage wurde von der Beobachtung gestützt, dass nach Zugabe des Iods zu suspendiertem Zink (in Abwesenheit des dibromierten Bis(sulfoximin)s) sofort eine Entfärbung eintrat. Auf der anderen Seite konnte aufgrund der

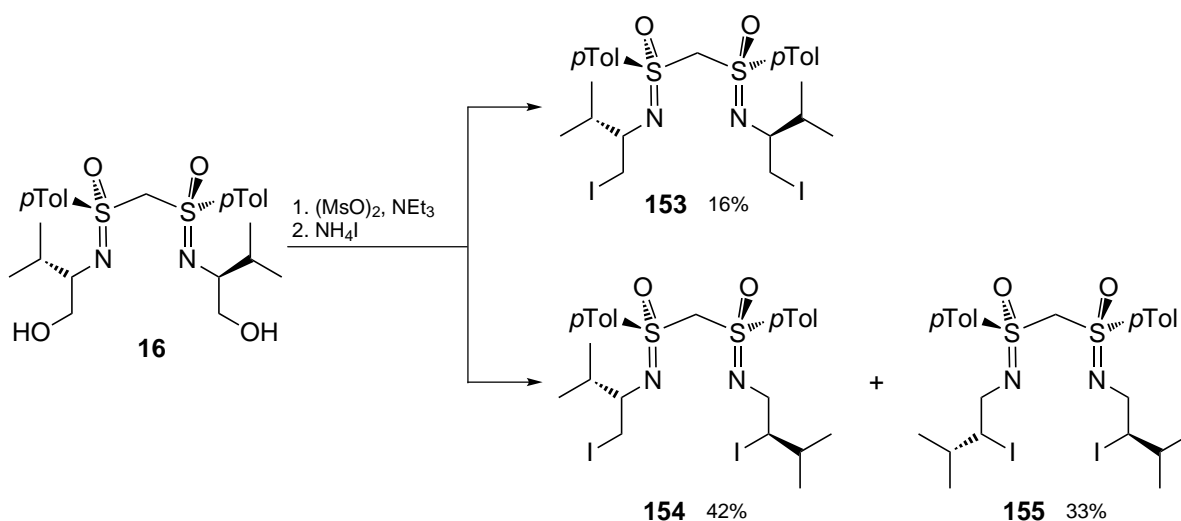
guten Abgangsgruppenqualität des Bromids in **146** eine Substitutionsreaktion zu einem diiodierten Bis(sulfoximin) **153** erfolgen, welches besser für eine Insertionsreaktion des Zinks zugänglich sein sollte (Schema 3.17).



Schema 3.17 Mögliche Zink-induzierte  $\beta$ -Eliminierung unter Ausbildung eines diiodierten Bis(sulfoximin)s **153**.

In Anbetracht der Tatsache, dass Insertionsreaktionen von Metallen in eine Kohlenstoff-Iod-Bindung um ein Vielfaches besser verlaufen als in eine Kohlenstoff-Brom-Bindung wurde die Umsetzung von **16** zu dem diiodierten Bis(sulfoximin) **153** durchgeführt, um so höhere Ausbeuten an **22** in den Zink-induzierten  $\beta$ -Eliminierungen zu erzielen.

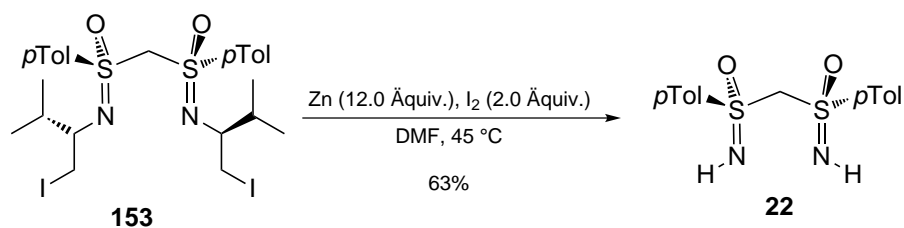
Bei der in Schema 3.18 gezeigten One-Pot-Reaktion konnte das diiodierte Bis(sulfoximin) **153** nach chromatographischer Aufreinigung in lediglich 16% Ausbeute isoliert werden.



Schema 3.18 One-Pot-Reaktion zu den diiodierten Bis(sulfoximin)en **153**, **154** und **155** ausgehend von dem Bis(sulfoximin) **16**.

Begleitet wurde die Bildung von **153** von den beiden Nebenprodukten **154** (in Analogie zu der Bromierung) und **155**, dessen Struktur sich anhand von NMR-spektroskopischen Daten als zweifach umgelagertes diiodiertes Bis(sulfoximin) bestimmen ließ.

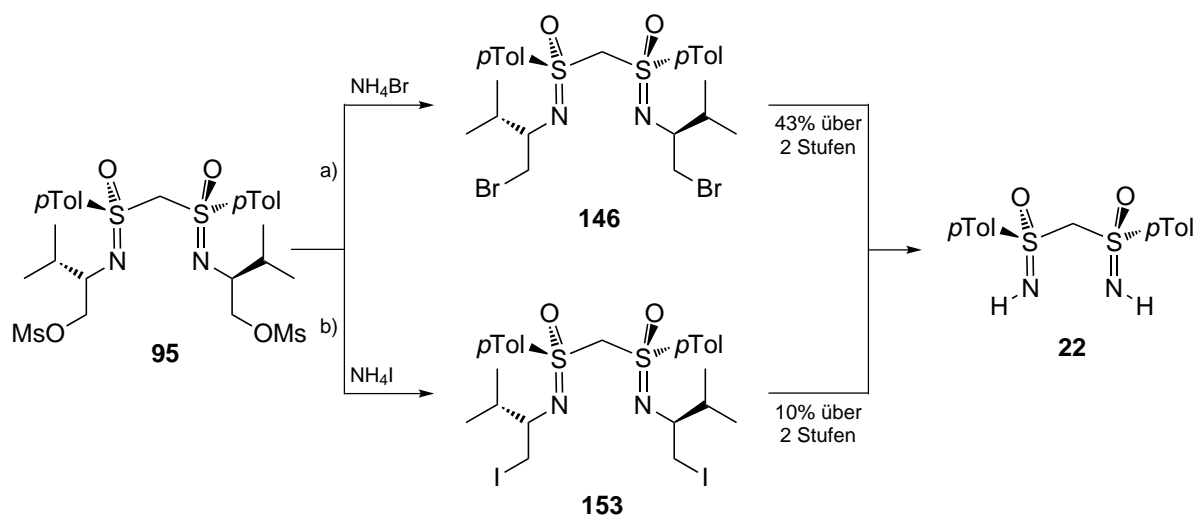
Die anschließende analoge Umsetzung von **153** mit elementarem Zink lieferte das Bis(sulfoximin) **22** in 63% Ausbeute (Schema 3.19).



Schema 3.19 Zink-induzierte  $\beta$ -Eliminierung zu **22** ausgehend von dem diiodierten Bis(sulfoximin) **153**.

Eine Umsetzung zwischen den umgelagerten, diiodierten Bis(sulfoximin)en **154** und **155** und elementarem Zink wurde aus Zeitgr\u00fcnden nicht weiter verfolgt.

Im Vergleich der beiden Synthesem\u00f6glichkeiten zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s **22** sowohl \u00fcber das dibromierte (Schema 3.20, Weg a) als auch \u00fcber das diiodierte Bis(sulfoximin) (Weg b) zeigt sich, dass der Schl\u00fcsselschritt (die Eliminierungsreaktion) ausgehend von **153** nur geringf\u00fcgig besser verl\u00e4uft als bei Verwendung von **146**.



Schema 3.20 Vergleich der beiden Synthesewege einerseits \u00fcber das dibromierte Bis(sulfoximin) **146** (Weg a) und andererseits \u00fcber das diiodierte Bis(sulfoximin) **153** (Weg b) zur Darstellung des geminalen Bis(sulfoximin)s **22**.

Allerdings gestaltet sich die Synthese von **153** wesentlich aufwendiger, da durch die h\u00f6here Abgangsgruppentendenz des Iodids die Umlagerungsreaktion \u00fcber die Aziridiniumzwischenstufe verst\u00e4rkt abl\u00e4uft. Diese Trennung der Isomere ist jedoch notwendig, da die Eliminierungsreaktion aus den Isomeren mit einer geringeren Ausbeute verl\u00e4uft, was am Beispiel der bromierten Spezies **151** aufgezeigt werden konnte.

Weiterhin ist die Synthese von **22** \u00fcber **146** auch in \u00f6konomischer Hinsicht beg\u00fcnstigt, da Ammoniumbromid halb so teuer ist als das ben\u00f6tigte Ammoniumiodid. Aus diesen Gr\u00fcnden

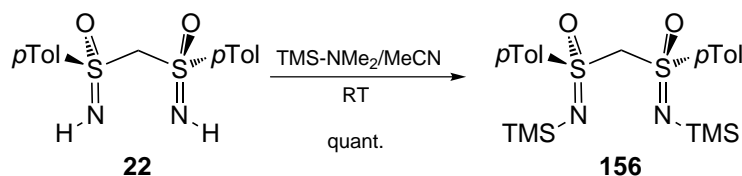
wurde die Darstellung von **22** in weiteren Arbeiten über das dibromierte Bis(sulfoximin) **146** durchgeführt.

### 3.3 Derivatisierungen des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**

Die erfolgreiche stereoselektive Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** ermöglicht nun dessen Einsatz als Ligand in asymmetrischen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen. Der Vorteil von **22** gegenüber den im Arbeitskreis *Reggelin* schon lange bekannten Bis(sulfoximin)en besteht darin, dass freie NH-Funktionen vorhanden sind, die sich mit verschiedenen funktionellen Gruppen versehen lassen, um so eine „Familie“ neuer, C<sub>2</sub>-symmetrischer Liganden zu generieren. Dies könnte zum einen über nukleophile Substitutionsreaktionen zu Alkyl-, Silyl- oder Phosphoryl-bis(sulfoximin)en oder zum anderen über Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen zu Aryl-bis(sulfoximin)en geschehen. Im Folgenden sollen diese Derivatisierungen an den Iminofunktionen des Bis(sulfoximin)s **22** vorgestellt werden.

#### 3.3.1 Schützung der Iminofunktion von **22** als Silylether

Eine der einfachsten Varianten der Derivatisierung von Iminofunktionen besteht in der Schützung des Iminostickstoffs als Silylether. Innerhalb dieser Arbeit wurde dies sowohl als TMS- als auch als TBS-Ether durchgeführt. Für die TMS-Schützung diente ein Protokoll von *Hwang*, das die Umsetzung eines Methylphenylsulfoximins mit TMS-NEt<sub>2</sub> als TMS-Quelle beschreibt,<sup>[144]</sup> mit der Ausnahme, dass in der vorliegenden Arbeit anstelle von TMS-NEt<sub>2</sub> TMS-NMe<sub>2</sub> als Silylierungsreagenz verwendet wurde. Das doppelt geschützte Bis(sulfoximin) **156** konnte dabei in quantitativen Ausbeuten erhalten werden (Schema 3.21).

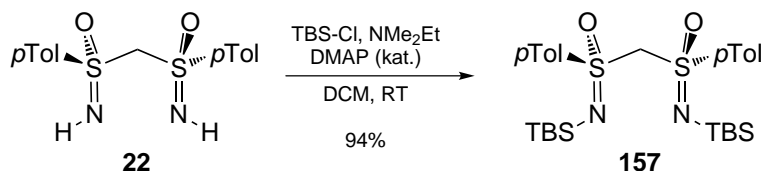


Schema 3.21 Schützung der Iminofunktion von **22** als TMS-Ether.

Verbindung **156** wurde direkt als Rohprodukt in darauffolgenden Reaktionen eingesetzt, da eine Aufreinigung mittels Flashchromatographie aufgrund der labilen Silizium-Stickstoff-Bindung nicht möglich war.



Die TBS-Schätzung der Iminofunktionen erfolgte nach der Standardmethode mit TBS-Cl, *N,N'*-Dimethylethylamin und DMAP als Katalysator.<sup>[145]</sup> Das resultierende *N*-TBS-geschützte Bis(sulfoximin) **157** konnte dabei in 94% Ausbeute erhalten (Schema 3.22).

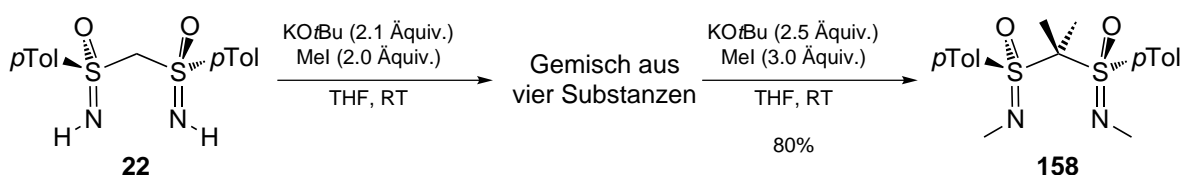


Schema 3.22 Schätzung der Iminofunktion von **22** als TBS-Ether.

Erwartungsgemäß erwies sich die Silizium-Stickstoff-Bindung in **157** als ausreichend stabil, so dass eine Aufreinigung von **157** mittels Flashchromatographie möglich war.

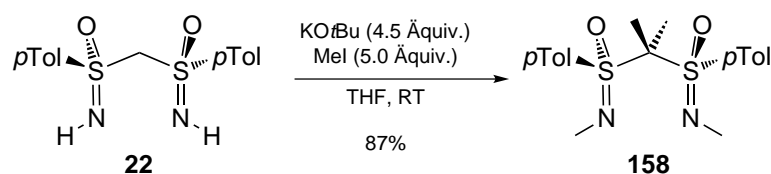
### 3.3.2 Versuche zur Alkylierung der Iminofunktionen von **22**

Eine weitere Methode zur Derivatisierung von Iminofunktionen besteht in der Alkylierung mit Alkylhalogeniden. Dieses wurde unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat und 2.0 Äquiv. Methyljodid an dem geminalen Bis(sulfoximin) **22** versucht (Schema 3.23). Nach einer Reaktionszeit von 14 h konnten anhand von DC-Kontrollen neben nicht umgesetztem Edukt vier neue Spots detektiert werden. Weitere Zugabe von 2.5 Äquiv. Base und 3.0 Äquiv. Methyljodid bewirkte sowohl vollständigen Umsatz als auch die Bildung eines einzigen Produkts (Schema 3.23). Dies konnte anhand spektroskopischer Daten als das vierfach methylierte Bis(sulfoximin) **158** identifiziert werden, das in einer Ausbeute von 80% erhalten wurde.



Schema 3.23 Versuch zur Methylierung der Iminofunktion von **22** und Bildung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s **158**.

Aus diesem Experiment wurde deutlich, dass sich die pK<sub>a</sub>-Werte der NH-Funktionen und der Methylenbrücke nur in sehr geringem Maße unterscheiden. Somit könnte es sich bei dem in Schema 3.23 beschriebenen Substanzgemisch um Bis(sulfoximin)e mit verschiedenen Alkylierungsgraden (Brückenmethylierung, *N*-Methylierung, usw.) handeln. Unter optimierten Bedingungen (4.5 Äquiv. Kalium-*tert*-butanolat, 5.0 Äquiv. Methyljodid), konnte **158** in 87% Ausbeute isoliert werden.



Schema 3.24 Optimierte Reaktionsführung zur Darstellung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s **158**.

Weiterhin wurde von **158** ein Einkristall erhalten, von dem eine Kristallstrukturanalyse angefertigt werden konnte (Abbildung 3.5).

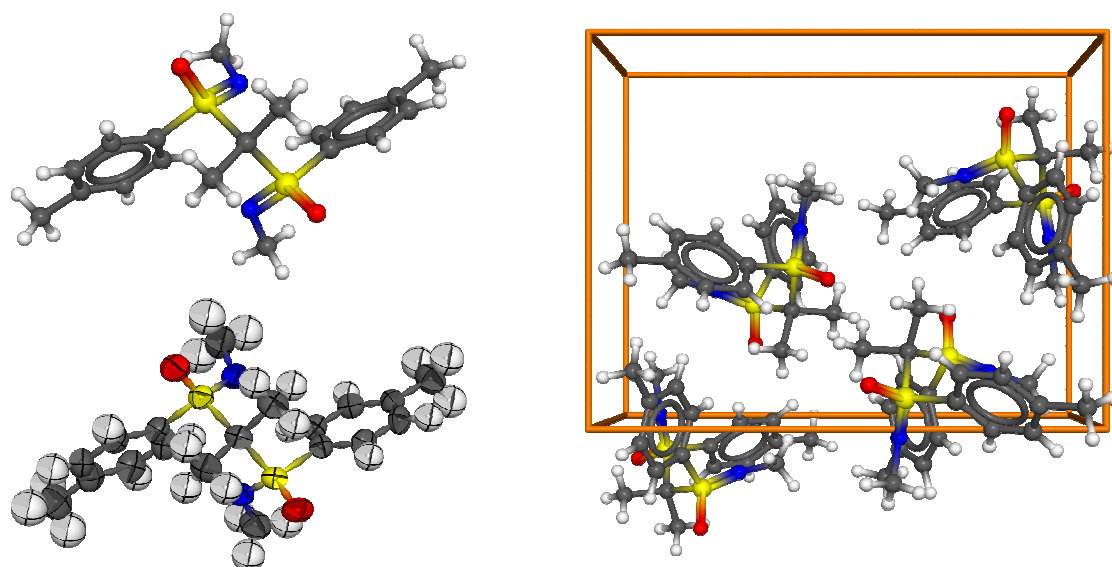


Abbildung 3.5 Kristallstrukturstruktur (blau Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff) von **158** (links oben: Kugelstabmodell, links unten: Wahrscheinlichkeitsellipsoide (50% Level), rechts: Plot der 1x2x1 Einheitszellen).

Dabei ist zu beachten, dass im Gegensatz zu dem *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) *rac*-**22**, das durch eine nahezu koplanare Anordnung der beiden Tolyllringe säulenartige Stacks bildet, sich die beiden Tolyllreste in **158** an gegenüberliegenden Seiten befinden. Somit erhält man eine quasi  $C_2$ -symmetrische Anordnung.

Die Brückenmethylierung wirkt sich auch auf den Winkel zwischen den beiden Schwefelatomen aus (*rac*-**22** = 120.06° vs. **158** = 116.32°).<sup>[39]</sup> Der Effekt äußert sich aber nicht so stark, wie es bei Bis(sulfoximin)en der Fall ist, die an den beiden Stickstoffatomen noch ihre aus Valin stammenden Seitenketten tragen (Abbildung 3.6).<sup>[133, 137]</sup>

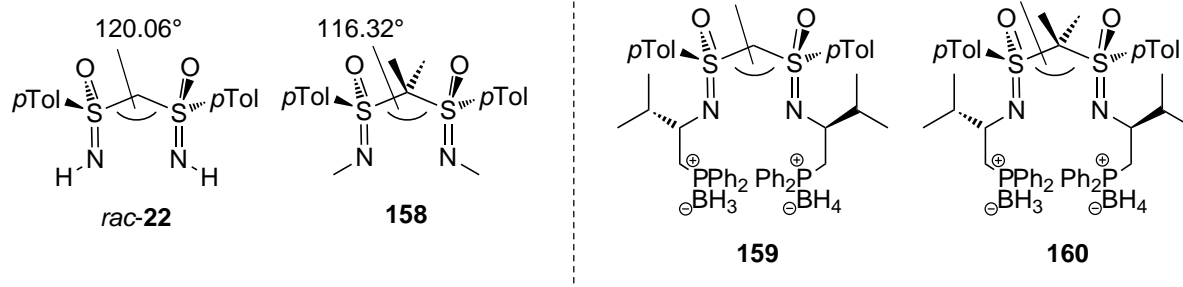
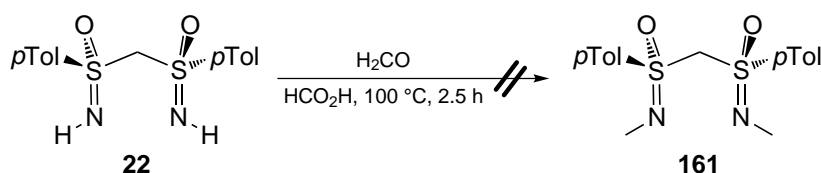


Abbildung 3.6 Vergleich der Winkeländerungen bei Brückenmethylierungen von Bis(sulfoximin)en ohne (links) und mit der aus Valin stammenden Seitenkette (rechts).

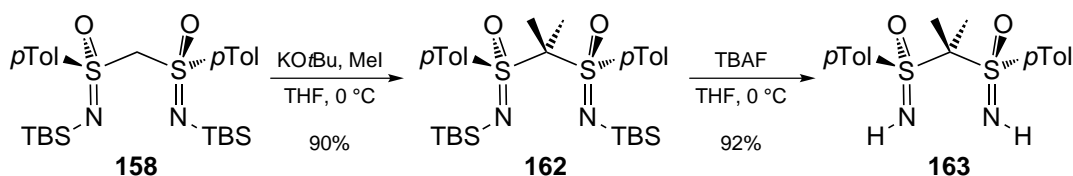
Da bei den Methylierungsreaktionen mit Kalium-*tert*-butanolat als Base keine Differenzierung zwischen den iminischen Protonen und der aziden Methylenbrücke erfolgte, wurde eine Methylierung unter Eschweiler-Clarke-Bedingungen versucht, unter denen eine Methylierung der Brücke nicht stattfinden kann (Schema 3.25).



Schema 3.25 Versuchte Methylierung der Iminofunktionen von **22** unter Eschweiler-Clarke-Bedingungen.

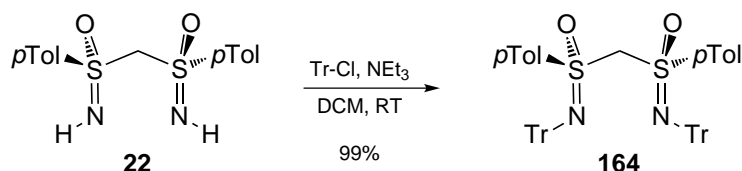
Nach einer Reaktionszeit von 2,5 h bei 100 °C wurde in der Reaktion von **22** mit Formaldehyd in Essigsäure ein Gemisch aus mindestens sechs Substanzen erhalten, so dass dieser Versuch verworfen wurde.

Da eine Methylierung der NH-Funktion ohne gleichzeitige Methylierung der Brücke nicht möglich ist, sollte, um den Einfluss der Methylgruppen an der Brücke im Vergleich zu **22** in eventuellen Katalysen zu untersuchen, ein geminales Bis(sulfoximin) mit doppelt methylierter Brücke und freien Iminofunktionen synthetisiert werden (Schema 3.26). Zu diesem Zweck wurde das TBS-geschützte Bis(sulfoximin) **157** mit Kalium-*tert*-butanolat deprotoniert, mit Methyljodid umgesetzt und anschließend die TBS-Gruppen mit TBAF entfernt. Das entsprechende Bis(sulfoximin) **163** konnte dabei in einer sehr guten Gesamtausbeute von 83% über zwei Stufen erhalten werden.



Schema 3.26 Zweistufige Synthese des dimethylierten *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s **144**.

Um den sterischen Anspruch an den beiden Stickstoffatomen und damit verbunden am katalytisch aktiven Zentrum zu erhöhen, erfolgte die Substitution der aziden Protonen durch Arylreste. Die Umsetzung des Bis(sulfoximin)s **22** mit Tritylchlorid und Triethylamin (Schema 3.27) lieferte nach wässriger Aufarbeitung (etwas überraschend) das gewünschte Produkt **164** in nahezu quantitativen Ausbeuten.



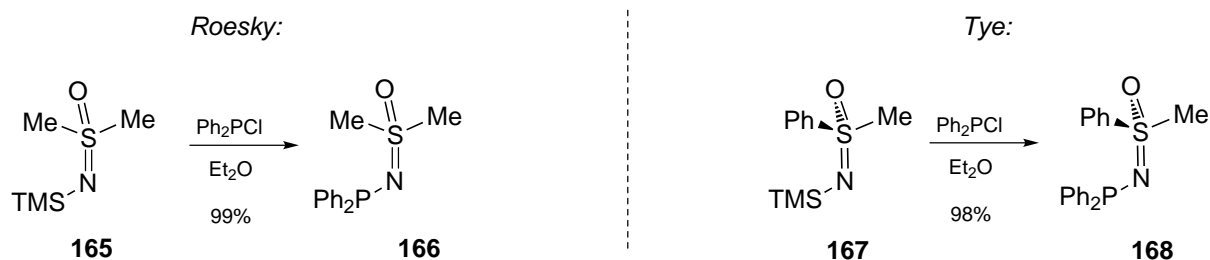
Schema 3.27 Synthese des ditritylierten Bis(sulfoximin)s **164**.

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Methylierung von **22** blieb die C<sub>2</sub>-Brücke unberührt, was aufgrund des hohen räumlichen Anspruchs des Trityl-Substituenten und der Reaktionsbedingungen nachvollziehbar war.

### 3.3.3 Versuche zur Phosphanylierung der Iminofunktion von **22**

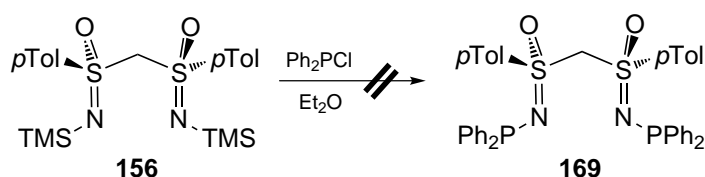
Durch die NC<sub>sp2</sub>,NC<sub>sp2</sub>-Koordinationssphäre des geminalen Bis(sulfoximin)s wurde die Möglichkeit geschaffen, bevorzugt „harte“ Übergangsmetall zu komplexieren, was sowohl durch Vorarbeiten von *Spohr*<sup>[137]</sup> als auch im Rahmen dieser Arbeit (siehe Kapitel 4.1) aufgezeigt werden konnte. Um nun andersartige Koordinationseigenschaften zu schaffen, um so an die von *Spohr* durchgeführten Untersuchungen zu den heterobimetallischen Komplexen anzuschließen,<sup>[137]</sup> wurden Studien zur Anbringung einer Phosphor-Koordinationsstelle innerhalb des Bis(sulfoximin)-Liganden durchgeführt.

Dabei dienten die Arbeiten von *Roesky*<sup>[146]</sup> und *Tye*<sup>[147]</sup> als Vorbild, die beide eine direkte Stickstoff-Phosphor-Bindung in Mono(sulfoximin)en installierten (Schema 3.28).



Schema 3.28 Von *Roesky* und *Tye* entwickelte Protokolle zur Darstellung von Phsophan-Sulfoximinen mit direkten Stickstoff-Phosphor-Bindungen.

Allerdings konnte unter den gegebenen der Reaktionsbedingungen (Schema 3.29) das gewünschte diphosphanylierte Bis(sulfoximin) **169** nicht erhalten werden.



Schema 3.29 Gescheiterte Synthese zur Darstellung des diphosphanylierten Bis(sulfoximin)s **169**.

Zwar fiel unter Schutzgasatmosphäre ebenfalls, wie es auch bei *Roesky* und *Tye* beschrieben, ein farbloser Feststoff aus. Allerdings verklumpte dieser bei sofortigem Luftkontakt, was auf eventuelle Nebenreaktionen hindeutete.

Anhand von  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie (Abbildung 3.7) konnte eine Vielzahl an Substanzen nachgewiesen werden, die sich chromatographisch nicht trennen ließen.

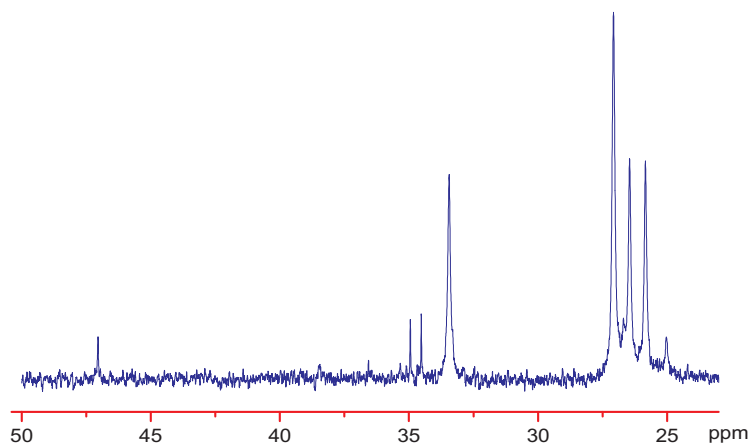


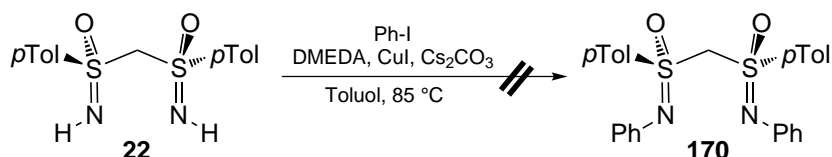
Abbildung 3.7 Ausschnitt aus dem  $^{31}\text{P}$ -NMR-Spektrum der aus der in Schema 3.29 gezeigten unbekannten Substanz.

Da auf diesem Wege das Anbringen einer Phosphor-Koordinationsstelle nicht möglich war, wurde dieses Ziel bis auf Weiteres nicht weiter verfolgt.

### 3.3.4 Versuche zur Arylierung der Iminofunktionen von **22**

Neben den erfolgreich synthetisierten Silyl- und Alkylderivaten von **22** bestand die Möglichkeit in weiteren Versuchen Aryl-bis(sulfoximin)e zu synthetisieren. Dieser Ansatz erschien äußerst vielversprechend, da bereits Arbeiten von *Bolm* und *Harmata* zur *N*-Arylierung von *N,N*-verbrückten Sulfoximinen vorlagen (siehe Abschnitt 2.4.1). Durch diese Art der Derivatisierung erhoffte man sich neue Bis(sulfoximin)-Liganden zu erhalten, die am Arylgerüst weitere Möglichkeiten zur Derivatisierung bieten sollten.

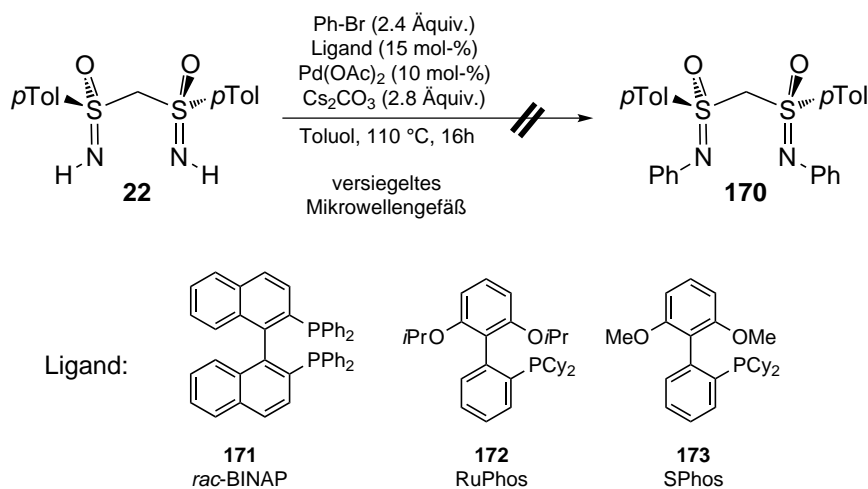
Dementsprechend wurden die ersten Versuche in Anlehnung an die von *Bolm* beschriebenen Systeme aus Kupfer(I)iodid, *N,N*-Dimethylethyldiamin (DMEDA) und Iodbenzol als Testsubstrat durchgeführt (Schema 3.30).<sup>[122]</sup> Obwohl die Reaktionen strukturell ähnlicher Bis(sulfoximin)e unter identischen Reaktionsbedingungen bereits nach 22 h vollständigen Umsatz zeigten, konnte in der Reaktion von **22** auch nach 48 h anhand von DC-Kontrollen keine Produktbildung nachgewiesen werden (Schema 3.30).



Schema 3.30 Versuchte Kupfer(I)-katalysierte *N*-Arylierung des Bis(sulfoximin)s **22**.

Dies lässt sich vermutlich auf die Koordinationseigenschaften von **22** gegenüber Kupferkationen zurückführen. Damit wird der Katalysatorkomplex deaktiviert und eine oxidative Addition des Iodbenzols am Kupferzentrum ist nicht mehr möglich.

Aufgrund dessen wurden Versuche in Anlehnung an die von *Harmata* beschriebenen Protokolle zur *N*-Arylierung von Monosulfoximinen unter Verwendung verschiedener Palladiumquellen und Liganden unternommen (Schema 3.31).<sup>[126]</sup>



Schema 3.31 Versuche zur Darstellung von **170** in Anlehnung an die von *Harmata* beschriebenen Ergebnisse unter der Verwendung der gezeigten Phosphanliganden **171-173**.

Da aufgrund der Versiegelung der Reaktionsgefäße eine Reaktionskontrolle nicht möglich war, wurden die jeweiligen Umsetzungen nach 16 h abgebrochen. Unter Verwendung der Liganden **171** und **173** konnte lediglich das Edukt **22** in quantitativen Ausbeuten isoliert werden.

Unter identischen Bedingungen gelangen mit dem bei *Harmata* „überlegene“ Ligand **172** erste Umsetzungen (wenn auch nicht vollständig). Dabei wurde ein Bis(sulfoximin) in geringen Mengen isoliert, dessen C<sub>2</sub>-Symmetrie aufgehoben wurde (erkennbar an einem „doppelten“ Signalsatz und einem AB-Spinsystem der Methylenbrückenprotonen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, Abbildung 3.8, links).

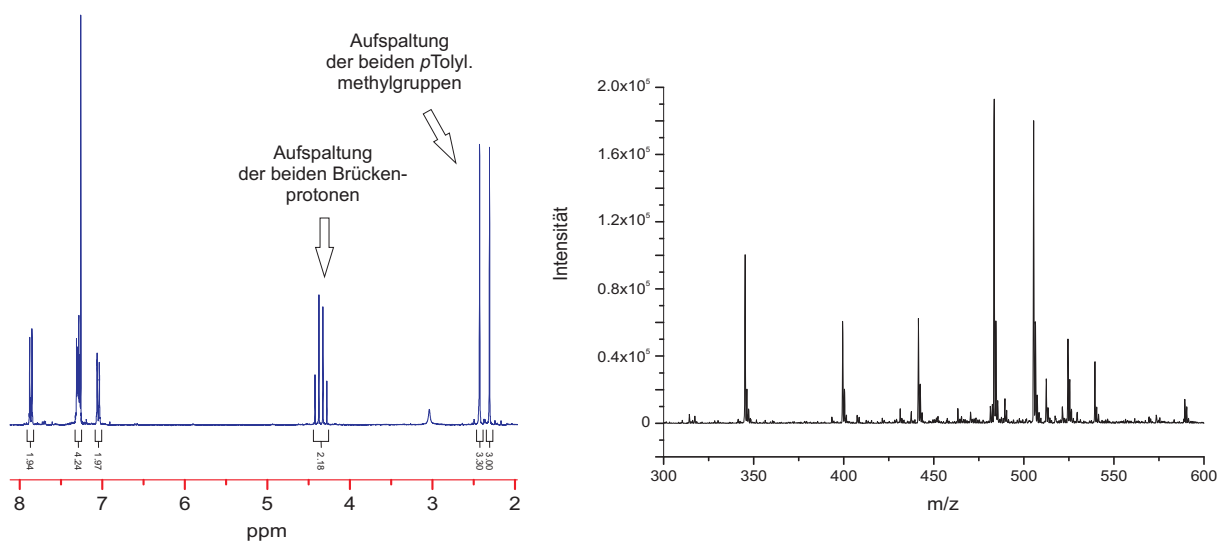
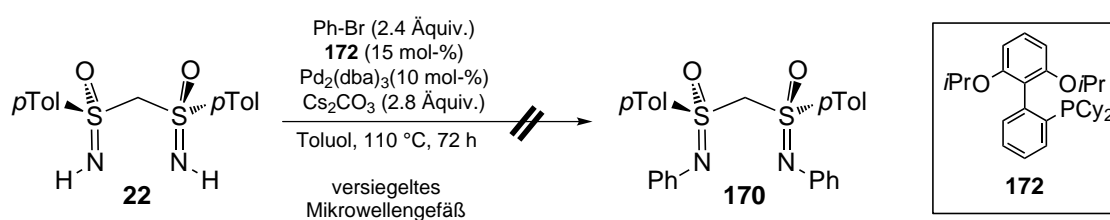


Abbildung 3.8 <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und ESI-Massenspektrum des aus der in Schema 3.31 gezeigten *N*-Arylierung erhaltenen unsymmetrischen Bis(sulfoximin)s unter Einsatz des Liganden **172**.

Aufgrund der geringen Substanzmengen konnten über das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum keine weiteren Informationen erhalten werden, die auf die Struktur dieses Bis(sulfoximin)s hinweisen. Massenspektrometrische Untersuchungen (Abbildung 3.8, rechts) lieferten mehrere Fragmentsignale, die sich in einem  $m/z$ -Verhältnis von 32 bis 550 verstreuten. Daher war aufgrund der nicht ausreichend zur Verfügung stehenden Informationen eine Strukturbestimmung der erhalten Substanz nicht möglich.

Da bei den durchgeführten Experimenten nur geringe Umsätze über eine Reaktionszeit von mehreren Stunden feststellbar waren, wurde, sowohl der Palladium-Precursor variiert als auch die Reaktionszeit auf 72 h erhöht, da diese Kupplungsreaktionen in der Literatur als sehr substratspezifisch dargestellt werden (Schema 3.32).<sup>[148]</sup>



Schema 3.32 Versuchte Synthese von **170** unter Verwendung von  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  als Palladiumquelle und **172** als Liganden.

Auch bei dem in Schema 3.32 gezeigten Experiment war nur ein geringer Umsatz detektierbar. Nach chromatographischer Aufreinigung wurden wenige Milligramm eines Bis(sulfoximin)s erhalten, das weder Brückenprotonen noch iminische Protonen, dafür aber deutliche *para*-Tolylgruppen aufwies (Abbildung 3.9).

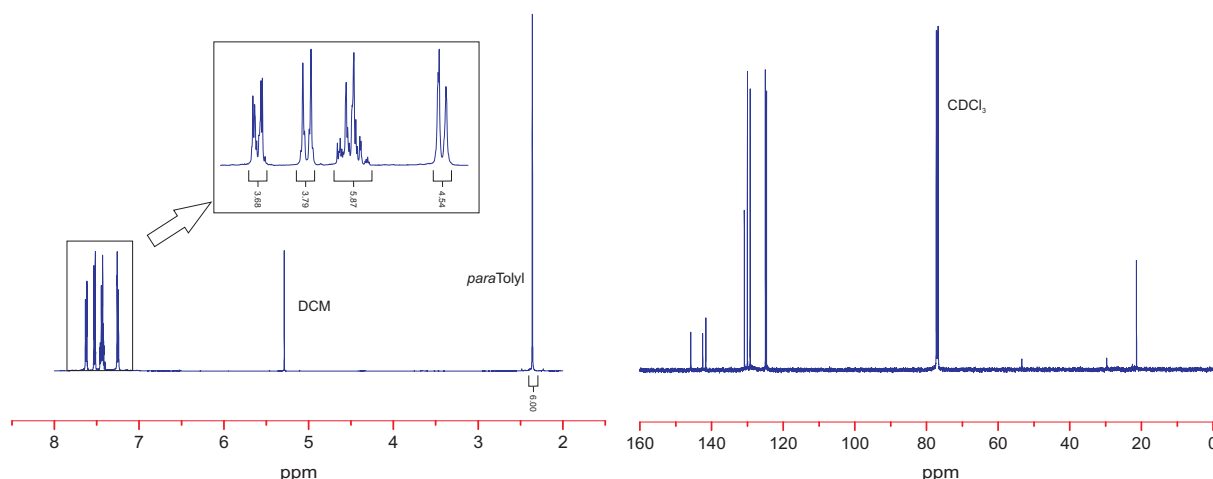


Abbildung 3.9  $^1\text{H}$ -NMR- (links) und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (rechts) des unbekannten symmetrischen Bis(sulfoximin)s aus der in Schema 3.32 gezeigten Reaktion.

Eine Desymmetrisierung konnte anhand der Art des Signalsatzes ausgeschlossen werden. Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten zeigten drei quartäre Kohlenstoffatome in den Bereichen zwischen 141 und



---

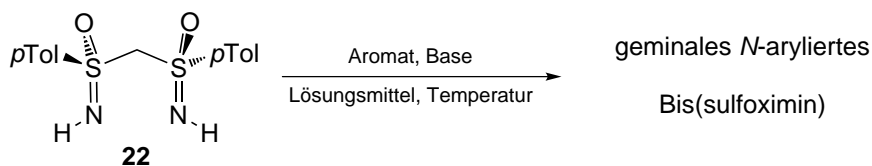
146 ppm, die einerseits den *para*-Tolylresten und andererseits eventuell neuen Phenylsubstituenten zugeordnet werden konnten. Allerdings war ein Kohlenstoffatom (sekundär oder quartär), das dem Brückenkohlenstoffatom entsprechen sollte, nicht detektierbar. Weitere massenspektrometrische Untersuchungen konnten keinen Aufschluss über die Identität dieser Verbindung liefern.

Die durchgeführten Versuche zur Übertragung der Buchwald-Hartwig-Aminierung auf das geminale Bis(sulfoximin) **22** führten in keinem der gezeigten Fälle zu dem gewünschten *N*-arylierten Bis(sulfoximin) **170**, da **22** vermutlich durch seine *N,N*-Koordinationssphäre eine „Vergiftung“ des verwendeten Übergangmetalls und somit eine Deaktivierung des gesamten Katalysatorsystems bewirkt. Daher wurde versucht, den Einsatz eines Übergangmetalls zu vermeiden und eine *N*-Arylierung über eine nukleophile aromatische Substitution zu erreichen.

Zu diesem Zweck wurde das Bis(sulfoximin) **22** mit verschiedenen elektronenarmen aromatischen Verbindungen umgesetzt (Tabelle 3.3).

Die Einträge 1 und 2 beschreiben die Reaktionen mit einfach nitrierten Halogenaromaten; aber selbst nach einer Reaktionszeit von 2 d unter Refluxbedingungen war anhand von DC-Kontrollen kein Umsatz nachweisbar. Dementsprechend wurden nach Aufarbeitung die entsprechenden Edukte **22** und **174** bzw. **176** quantitativ reisoliert. Die Verwendung von doppelt nitrierten aromatischen Verbindungen wie **177** (Einträge 3 und 4), von denen eine erhöhte Reaktivität hinsichtlich einer nukleophilen aromatischen Substitution erhofft wurde, und Triethylamin zeigte die gleichen Resultate wie die Einträge 1 und 2. Erst durch den Wechsel der Base zu Kalium-*tert*-butanolat konnte nach zwei Tagen ein vollständiger Umsatz detektiert werden. Allerdings wurde ein Gemisch aus mindestens sieben Substanzen erhalten, die sich flashchromatographisch nicht trennen ließen.

Tabelle 3.3 Versuche zur Darstellung verschiedener *N*-arylierter geminaler Bis(sulfoximin)e über eine nukleophile aromatische Substitution.



#	Aromat	Base (Äquiv.)	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Produkt	Umsatz
1	 <b>174</b>	NEt <sub>3</sub> (3.0)	DCM	Reflux	2 d	 <b>175</b>	0%
2	 <b>176</b>	NEt <sub>3</sub> (3.0)	DCM	Reflux	2 d	 <b>175</b>	0%
3	 <b>177</b>	NEt <sub>3</sub> (3.0)	DCM	Reflux	1 d	 <b>175</b>	0%
4	 <b>177</b>	KOtBu (4.4)	THF	RT	2 d	 <b>178</b>	100% <sup>[a]</sup>
5	 <b>179</b>	DBU (4.5)	-	80 °C	2 d	 <b>180</b>	0%
6	 <b>181</b>	DBU (4.5)	DCM	RT	5 d	 <b>182</b>	100% <sup>[a]</sup>

[a] untrennbares Substanzgemisch

Die geplante *N*-Arylierung sollte schließlich mit 2-Chlorpyridin (**179**, Eintrag 5) durchgeführt werden. Ein Vorteil hierbei hätte das Einbringen einer zweiten Stickstoff-Koordinationsstelle in den Liganden bedeutet. Allerdings konnte selbst unter Verwendung von **179** als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 °C über zwei Tage kein Umsatz nachgewiesen werden. Daraufhin wurde 2-Chlorpyrimidin (**181**, Eintrag 6), in dem das Chloridatom um den Faktor 10<sup>6</sup> schneller substituiert wird als in **179**,<sup>[149]</sup> in der Substitutionsreaktion eingesetzt. Allerdings erhielt man wiederum ein Gemisch aus mehreren Substanzen, das sich weder über flashchromatographische noch über HPLC-Aufreinigung trennen ließ.

Die beschriebenen Versuche zeigen, dass *N*-arylierte geminale Bis(sulfoximin)e basierend auf **22** weder über Übergangsmetall-katalysierte Kupplungen noch über nukleophile aromatische

---

Substitutionsreaktionen zugänglich waren. Vielmehr wurden einerseits Bis(sulfoximin)e generiert, deren Identität bis heute nicht aufgeklärt werden konnte (im Falle der Kupplungsreaktionen) oder andererseits untrennbare Gemische (Substitutionsreaktionen) erhalten.

Dennoch konnte durch Silylierungs- und Alkylierungsreaktionen eine Vielzahl von Derivaten des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** synthetisiert werden. Diese wurden in nachfolgenden Untersuchungen als Liganden in unterschiedlichen Übergangmetall-Katalysen eingesetzt.

---

## 4 Anwendung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** und dessen Derivate in der Übergangsmetall-Katalyse

---

Mit der Synthese der unter Abschnitt 3.3 beschriebenen Derivate (Abbildung 4.1) stand eine größere Anzahl an verschiedenartigen Bis(sulfoximin)en als Liganden für Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen zur Verfügung.

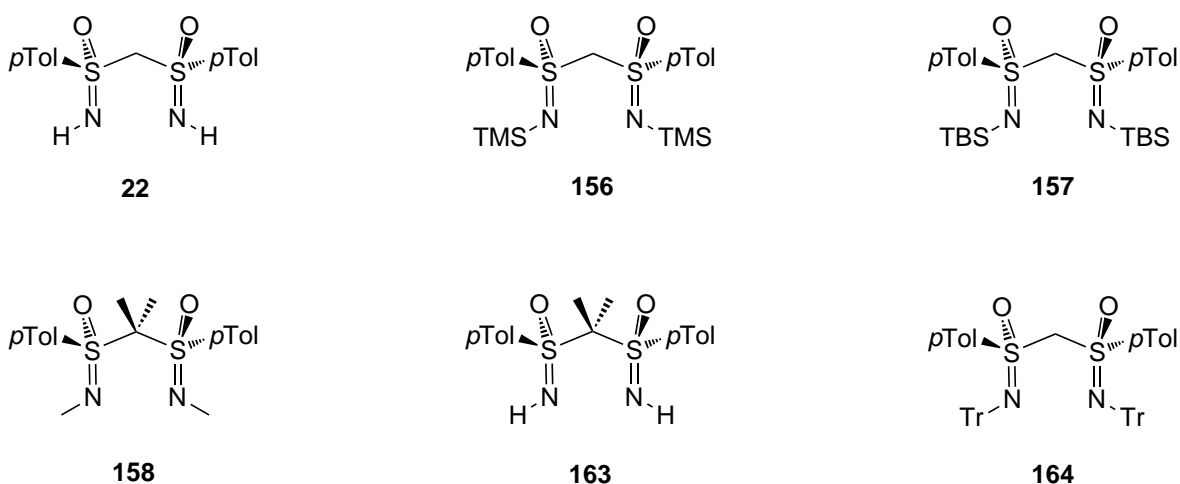


Abbildung 4.1 Neue von dem „Bis(sulfoximin) **22** abgeleitete Liganden.

Zu Beginn wurden die Koordinationseigenschaften des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** mittels Massenspektrometrie untersucht. Anschließend erfolgte der Einsatz sowohl von **22** als auch die der anderen in Abbildung 4.1 gezeigten Verbindungen als Liganden in Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder-Reaktionen. Des Weiteren wurden die erfolgreich getesteten Bis(sulfoximine)e in der Palladium-katalysierten asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) eingesetzt. Die Ergebnisse hieraus sollen im Folgenden beschrieben werden.

## 4.1 Untersuchungen zum Koordinationsverhalten des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**

Zu Beginn dieser Untersuchungen wurden Kupfer(II)triflat bzw. Allylpalladium(II)chlorid-Dimer mit dem Bis(sulfoximin) **22** umgesetzt und die daraus resultierenden Komplexe mit Hilfe der Massenspektrometrie (ESI als Ionisierungsmethode) untersucht.

Bei den Komplexbildungsreaktionen mit Kupfer(II)triflat (Abbildung 4.2) fand man als Hauptkomponente einen Komplex bestehend aus einem Liganden und einem Kupfer(II)-kation. Daneben konnte mit einer geringeren Intensität eine Verbindung aus Ligand und Kupfer im Verhältnis 2:1 nachgewiesen werden, was auf eine eventuelle Vierfachkoordination des Übergangmetalls zurückzuführen ist.

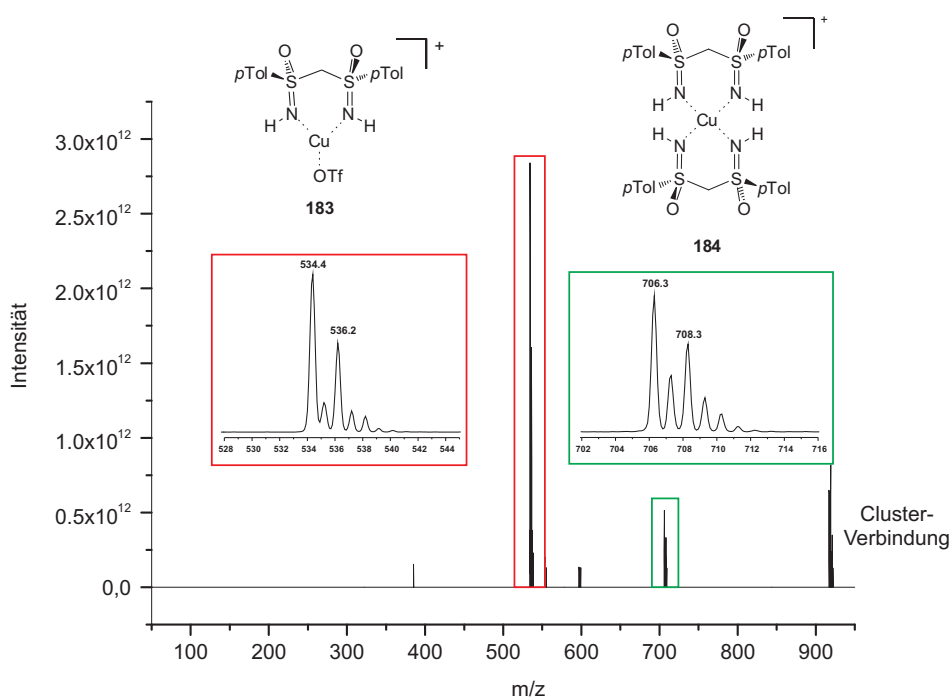


Abbildung 4.2 Massenspektrometrische Untersuchung der Komplexbildungsreaktion zwischen Kupfer(II)triflat und dem Bis(sulfoximin) **22**.

Ähnliche Untersuchungen führte *Spohr* in seiner Dissertation mit dem phosphanylierten Bis(sulfoximin) **93** (siehe Schema 2.20, Abschnitt 2.4.2) und Kupfer(II)-salzen durch, wobei er Kupfer(I)-Komplexe erhielt.<sup>[137]</sup> Die Ursache für die dabei auftretende Reduktion des Übergangmetalls konnte bisher noch nicht aufgeklärt werden.

Dieses Resultat wurde in den in Abbildung 4.2 gezeigten Untersuchungen nicht beobachtet, da anhand der erhaltenen Fragmente eindeutig auf Kupfer(II)-Komplexe geschlossen werden konnte.

Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Kupfer(II)-Komplexierung wurden bei der Umsetzung von **22** mit Allylpalladium(II)chlorid-Dimer als Metallprecursor eine Vielzahl an Signalen erhalten, die auf verschiedene Bis(sulfoximin)-Palladiumkomplexe hindeuteten (Abbildung 4.3). Dabei wurden u.a. Fragmentpeaks gefunden, die auf einen Komplex bestehend aus einem Liganden und einem Palladium(II)-kation mit einem Allylanion als Gegenion ( $m/z = 469$ , rot eingrahmt) hinwiesen. Daneben existierten Clusterverbindungen, die teilweise aus mehreren Liganden und Metallatomen und verschiedenen Gegenionen bestanden, wie z.B. der intensivste bei  $m/z = 897$ , der aus einem Komplex bestehend aus zwei Liganden, zwei Palladiumkationen und einem Allylanion resultierte.

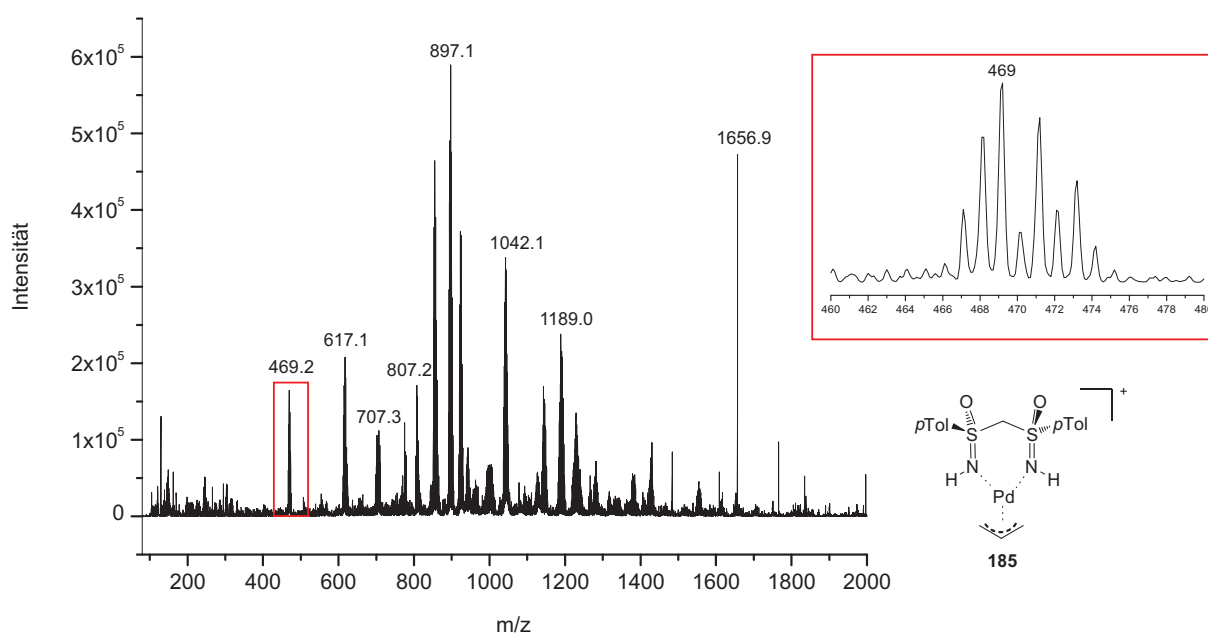


Abbildung 4.3 Massenspektrometrische Untersuchung der Komplexbildungsreaktion zwischen Allylpalladiumchlorid-Dimer und dem Bis(sulfoximin) **22**.

Anhand dieser Untersuchungen wurde deutlich, dass die Koordination eines Palladiums durch das Bis(sulfoximin) **22** nicht einheitlich geschieht. Allerdings kann aufgrund dieser Ergebnisse eine katalytische Aktivität unter Einsatz des Palladiums und der verschiedenen Bis(sulfoximin)e erwartet werden.

## 4.2 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktionen

Zu Beginn der Katalyseuntersuchungen erfolgte die in der Literatur verwendete Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien (**30**) unter Standardbedingungen,<sup>[42]</sup> wobei die in Abbildung 4.1 (Abschnitt 4.1) gezeigten geminalen Bis(sulfoximin)e als Liganden eingesetzt wurden (Tabelle 4.1).

Tabelle 4.1 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien (**30**) unter Verwendung diverser Bis(sulfoximin)e als Liganden.

**104** + **30** → **105**

#	Ligand	Temperatur	Zeit	Ausbeute	endo:exo <sup>[a]</sup>	ee endo <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>		-50 °C	48 h	-	-	-
2	<b>22</b>	-50 °C	2 h	51%	6:1	30%
3		-50 °C	20 h	88%	9:1	33%
4		-50 °C	20 h	84%	20:1	14%
5		-50 °C	70 h	59%	10:1	30%
6		-50 °C	1.5 h	83%	12:1	41%
7		-50 °C	6 h	87%	26:1	82%
8	<b>158</b>	-78 °C	24 h	86%	42:1	89%

[a] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR des Rohproduktes; [b] bestimmt über HPLC an chiraler Phase. [c] ohne Cu(OTf)<sub>2</sub>.

---

Um eine katalytische Aktivität des Liganden **22** (z.B. als Organokatalysator) auszuschließen, wurden die Reaktionspartner ohne Zusatz von Kupfer(II)triflat zusammengegeben und bei -50 °C 48 h gerührt (Tabelle 4.1, Eintrag 1). Weder anhand von DC-Kontrollen noch per NMR-spektroskopischer Untersuchung nach Aufarbeitung konnte einen Umsatz nachgewiesen werden. Die katalysierte Reaktion lief erst unter Zugabe des Kupfer(II)-salzes ab, wobei das Katalyseprodukt **105** in moderaten Ausbeuten mit niedrigen Enantiomerenüberschüssen isoliert wurde (Eintrag 2).

Beim Vergleich dieses Resultats mit dem von *Spoehr* erzielten Ergebnis unter Verwendung des dichlorierten Bis(sulfoximin)s **92** (30% *ee* vs. 13% *ee*, siehe Schema 2.25) wurde deutlich, dass die Abtrennung der Seitenkette und damit verbunden eine nur vom Schwefelatom stammende chirale Induktion eine Verdopplung der Selektivität zu Folge hatte.

Unter Einsatz der silylierten Bis(sulfoximin)e **156** und **157** konnte nur eine geringe Erhöhung in Bezug auf die *endo/exo*-Selektivität und die Enantioselectivität erzielt werden (Tabelle 4.1, Einträge 3 und 4). Die Verwendung des geminal dimethylierten Liganden **163** (Eintrag 5) erbrachte das Katalyseprodukt in vergleichbaren Ergebnissen (bei verlängerten Reaktionszeiten) zu dem Bis(sulfoximin) **22**, woraus die Schlussfolgerung gezogen werden konnte, dass eine Brückensubstitution nur einen geringen Einfluss auf die katalytischen Eigenschaften ausübte.

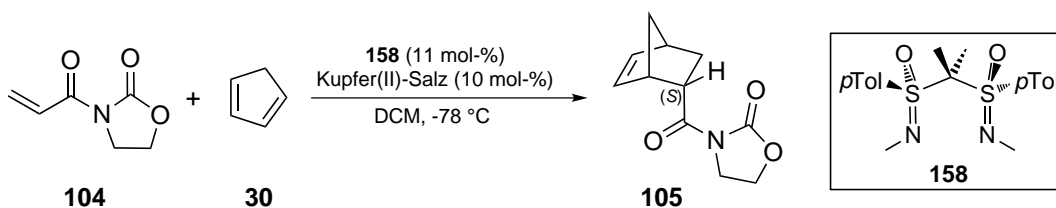
Das ditritylierte Bis(sulfoximin) **164** ergab als Ligand leider nicht die erhofften guten Ergebnisse (Eintrag 6). Vielmehr schienen sich die beiden Tritylreste während der Katalyse von den Stickstoffatomen abzuspalten, da nach Aufarbeitung im Rohspektrum anstelle des Liganden **164** Signale des Bis(sulfoximin)s **22** detektierbar waren.

Der Durchbruch gelang unter Verwendung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s **158** (Eintrag 7), wobei das Katalyseprodukt **105** in sehr guten Selektivitäten erhalten wurde. Eine weitere Erhöhung des *endo/exo*-Verhältnisses auf 42:1 und des Enantiomerenüberschusses auf 89% gelang durch Erniedrigung der Reaktionstemperatur auf -78 °C (Eintrag 6) bei gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionsdauer.

Um den Einfluss des Gegenions auf die katalytische Aktivität und Selektivität zu untersuchen, wurde zuerst Kupfer(II)chlorid mit **158** als Katalysatorsystem eingesetzt (Tabelle 4.2, Eintrag 1).



Tabelle 4.2 Untersuchung des Gegenioneinflusses auf die Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion.



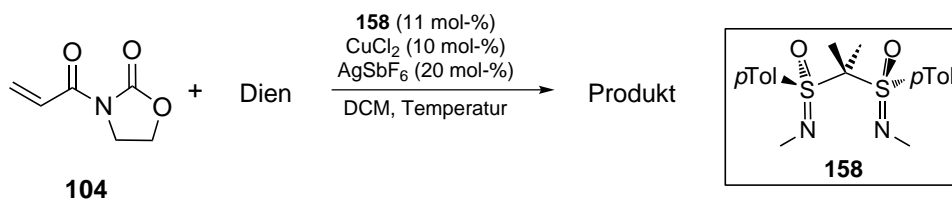
#	Kupfer(II)-Salz	Ausbeute	<i>endo/exo</i>	<i>ee endo</i>
1	CuCl <sub>2</sub>	0%	-	-
2	CuCl <sub>2</sub> + AgSbF <sub>6</sub>	81%	61:1	94%

Da keine Reaktion beobachtet werden konnte, ging man davon aus, dass die beiden Chlorid-Anionen die noch freien Koordinationsstellen des Kupfer-Zentrums derart besetzen, dass eine Substratanlagerung nicht möglich war. Setzte man dem Komplex aus **158** und Kupfer(II)chlorid Silber(I)hexafluoroantimonat zu und filtrierte den dabei ausfallenden Niederschlag ab, so bildete sich ein Katalysatorsystem mit einem nicht koordinierenden Gegenion, das das Cycloadditionsprodukt **105** mit einem wesentlich verbesserten *endo/exo*-Verhältnis (61:1) und der bis dahin höchsten Enantioselektivität (94% *ee*) lieferte (Tabelle 4.2, Eintrag 2).

Mit den nun optimierten Bedingungen wurde die konstitutionelle Breite in Bezug auf das Dien untersucht. Dabei kamen zu Beginn die in der Literatur am häufigsten verwendeten Diene zum Einsatz.<sup>[ii]</sup> Darunter befanden sich neben dem bereits getesteten Cyclopentadien (**30**) Cyclohexadien (**186**), das in einem zweistufigen Prozess aus Cyclohexen dargestellt wurde, Isopren (**188**), 2,3-Dimethyl-but-2-en (**190**) und 1-Phenyl-1,3-butadien (**192**). Hierbei war zu beachten, dass die Reaktionen aufgrund ihrer geringeren Reaktivität unter Verwendung der besagten Diene im Vergleich zu Cyclopentadien bei höheren Temperaturen (-20 °C-RT) durchgeführt werden mussten, da bei -78 °C bzw. -50 °C kein Umsatz detektierbar war.

[ii] Die Syntheseresultate zur Darstellung der racemischen Cycloadditionsprodukte und die Entwicklung der Enantiomerenanalytik werden gesondert im Abschnitt 6.7.1 behandelt.

Tabelle 4.3 Untersuchung der konstitutionellen Breite in der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s **158** als Liganden.



#	Dien	Temperatur	Zeit	Produkt	Ausbeute	endo/exo <sup>[a]</sup>	ee
1		-78 °C	15 h		81%	61:1	94% <sup>[b]</sup>
2	<b>30</b>	-20 °C	1 h		78%	35:1	82% <sup>[b]</sup>
3		RT	0.5 h	<b>105</b>	80%	5.5:1	0%
4 <sup>[c]</sup>		RT	4 d		-	-	- <sup>[d]</sup>
5		-20 °C	4 d		-	-	- <sup>[d]</sup>
6	<b>186</b>	0 °C	4 d	<b>187</b>	67%	>9:1	75% <sup>[e]</sup>
7		RT	4.5 d		81%	>9:1	73% <sup>[e]</sup>
8 <sup>[c]</sup>		RT	3 d		-	-	- <sup>[d]</sup>
9		-20 °C	3 d		36% <sup>[f]</sup>	-	78% <sup>[g]</sup>
10	<b>188</b>	0 °C	3 d	<b>189</b>	73%	-	73% <sup>[g]</sup>
11		RT	15 h		72%	-	51% <sup>[g]</sup>
12 <sup>[c]</sup>		RT	4 d		-	-	- <sup>[d]</sup>
13		-20 °C	4 d		-	-	- <sup>[d]</sup>
14	<b>190</b>	0 °C	2 d	<b>191</b>	83%	-	69% <sup>[g]</sup>
15		RT	4 h		80%	-	57% <sup>[g]</sup>
16		-20 °C	1 d		74%	-	0%

[a] bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR des Rohprodukts; [b] Bestimmt mittels HPLC an chiraler Phase; [c] ohne **158**, Kupfer(II)chlorid und Silber(I)hexafluoroantimonat; [d] kein Umsatz detektierbar; [e] bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR unter Verwendung von 20 mol-% Eu(hfc)<sub>3</sub> als Shift-Reagenz; [f] 54% Edukt **104** reisoliert; [g] bestimmt mittels optischen Drehwerts.

Alle in Tabelle 4.3 dargestellten Diene (mit Ausnahme von Cyclopentadien) zeigten bei RT mit **104** ohne Zusatz eines Katalysatorkomplexes keine Reaktion (Einträge 4, 8 und 12).

Um einen Vergleichswert auch bei höheren Temperaturen zu erhalten, wurde die Katalyse mit Cyclopentadien bei -20 °C bzw. RT durchgeführt (Einträge 2 und 3). Wie zu erwarten war,

---

verschlechterten sich dabei die Stereoselektivitäten. Besonders bei RT konnte gezeigt werden, dass lediglich die unkatalysierte Diels-Alder Reaktion ablief, so dass das Produkt **105** in racemischer Form erhalten wurde (Eintrag 3).

Eine ähnliche Reaktivität erwartete man von Cyclohexadien (**186**), da hier, wie bei Cyclopentadien, die Doppelbindung in einer *s-cis*-Konformation vorliegt. Allerdings konnte erst bei einer Temperatur von 0 °C eine Umsetzung zum Produkt detektiert werden. Die Abhängigkeit der Selektivität von der Reaktionstemperatur erwies sich hier als relativ gering, da bei verschiedenen Temperaturen im Rahmen der Messgenauigkeit die gleichen Enantiomerenüberschüsse erhalten wurden (75% *ee*: Eintrag 6 und 73% *ee*: Eintrag 7).

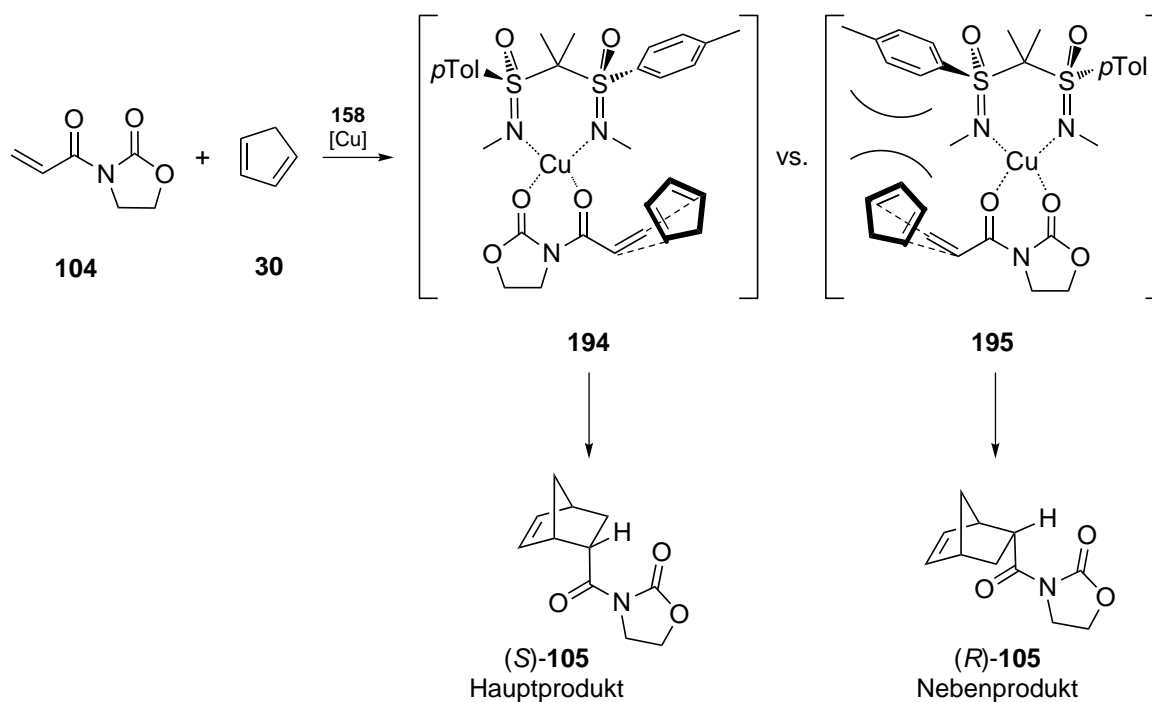
Die Verwendung von Dienen, deren Doppelbindungskonfigurationen nicht in einer *s-cis*-Konformation vorliegen, lieferte vergleichbare Resultate zu Cyclohexadien. Unter Einsatz von Isopren erhielt man das entsprechende Katalyseprodukt **189** in Enantiomerenüberschüssen von 78% (-20 °C, Eintrag 9), 73% (0 °C, Eintrag 10) und 51% (RT, Eintrag 11). Während bei 0 °C und RT eine vollständige Umsetzung ablief, wurde die Katalyse bei -20 °C nach 4 d abgebrochen. Nach flashchromatographischer Reinigung wurde das Produkt **189** in lediglich 36% Ausbeute und nicht umgesetztes Edukt **105** in 54% Ausbeute erhalten (Eintrag 9).

Ähnliche Ergebnisse wurden unter Verwendung von **190** als Dien erhalten (Einträge 13-15). Das entsprechende Katalyseprodukt wurde im Vergleich zu Isopren in leicht höheren Ausbeuten mit geringeren Enantioselektivitäten isoliert, wobei bei -20 °C keine Reaktion stattfand.

Den Abschluss dieser Untersuchungen bildete 1-Phenylbutadien (**192**). Obwohl bei -20 °C deutlich Umsatz detektierbar war, konnte das resultierende Katalyseprodukt **193** nur in racemischer Form erhalten werden (Eintrag 16). Eine Begründung hierfür ist vermutlich in der Substitution des Diens in der 1-Position zu suchen. Verbindung **192** stellte das einzige untersuchte Substrat dar, dessen doppelter Vinylterminus mit einem sterisch anspruchsvolleren Rest besetzt war. Somit schien es zu keiner Zeit zu einer Bildung des Substrat-Katalysator-Komplexes zu kommen und es konnte lediglich eine unkatalysierte Hintergrundreaktion beobachtet werden.

#### Mechanismus der Stereoselektion:

Die absolute Konfiguration des Diels-Alder Produkts **105** wurde anhand des Drehwertvorzeichens als (*S*) bestimmt.<sup>[150]</sup> Aufgrund dieser Konfiguration kann der Übergangszustand der Katalyse wie folgt gedeutet werden (Schema 4.1):



Schema 4.1 Postulierte Übergangszustände **194** und **195** der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion mit **158** als chiralen Liganden.

Wie bereits von anderen Arbeitsgruppen beschrieben, findet eine Koordination des Dienophils über dessen beiden Carbonylfunktionen unter Verringerung sterischer Wechselwirkungen am aktiven Metallzentrum statt. Der Angriff des Diens erfolgt von der sterisch weniger anspruchsvollen *Re*-Seite unter Ausbildung des *endo*-Produkts (Schema 4.1, Übergangszustand **194**).

Um eine genauere Vorstellung des Mechanismus zu erhalten, wurden in Kooperation mit *Immel* (TU Darmstadt) quantenchemische Berechnungen durchgeführt, dessen Resultate am Ende dieses Kapitels (siehe Abschnitt 4.4) genauer erläutert werden.

Die präsentierten Ergebnisse zeigen, dass unter Verwendung des *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s **22** und vor allem dessen vierfach methylierten Derivats **158** gute bis sehr gute Enantiomerenüberschüsse in asymmetrischen Diels-Alder Reaktionen erzielt werden konnten. Hervorzuheben ist, dass, entgegen zu früher beschriebenen *S,S*-verbrückten Bis(sulfoximin)-Liganden, in diesem System die einzigen Quellen asymmetrischer Induktion die chiralen Schwefel(VI)-Zentren darstellen.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der asymmetrischen allylischen Alkylierung (AAA) unter Verwendung von Palladiumkomplexen der hier neu beschriebenen chiralen Bis(sulfoximin)-Liganden vorgestellt werden.

### 4.3 Palladium-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierung (AAA)

Die Fähigkeit der Bis(sulfoximin)e als Liganden in Palladium-katalysierten AAA's zu fungieren konnte *Harmata* bereits zu Beginn des Jahrtausends demonstrieren.<sup>[37]</sup> Allerdings handelte es sich bei den von ihm verwendeten Bis(sulfoximin)e um die Bis(benzothiazin)e **15**, deren Sulfoximinfunktionalitäten nicht nur *N,N*-verbrückt, sondern auch in einem starren Ringgerüst integriert sind (Abbildung 4.4, links). Anhand der Ligandenstruktur ergibt sich für die Koordination des Palladiumatoms ein fünfgliedriger Ring (Komplex **196**, Abbildung 4.4, links).

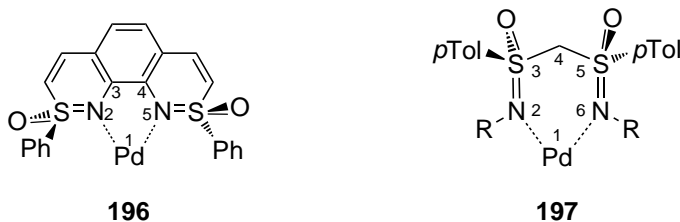


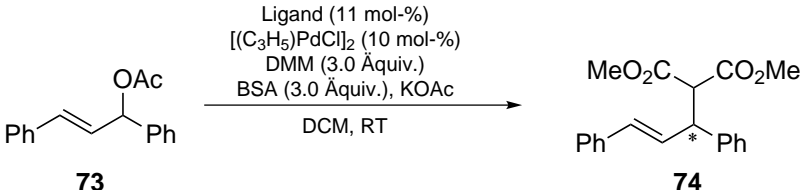
Abbildung 4.4 Vergleich der Ringgrößen bei der Komplexbildung eines Palladiumatoms zwischen den von *Harmata* vorgestellten Bis(benzothiazin)en (**196**, links) und den in dieser Arbeit behandelten geminalen Bis(sulfoximin)en (**197**, rechts).


Bei der Verwendung der hier präsentierten geminalen, *S,S*-verbrückten Bis(sulfoximin)en als Liganden hingegen würde sich ein sechsgliedriger Ring im einem Palladiumkomplex ergeben (Komplex **197**, Abbildung 4.4, rechts). Da die von *Harmata* erhaltenen Enantiomerenüberschüsse maximal 60% betrugen, stellt sich die Frage, ob eine Ringausweitung, wie es unter Einsatz eines geminalen Bis(sulfoximin)s der Fall wäre, einen positiven Einfluss auf die katalytischen Eigenschaften bewirken könnte.

Als „Benchmark-Reaktion“ wurde die Umsetzung zwischen 1,3-Diphenylpropyl-2-en-1-acetat (DPPA, **73**) und Malonsäuredimethylester (DMM) unter Verwendung der von *Trost* beschriebenen Bis(trimethyl-silyl)acetamid-Methode (BSA-Methode)<sup>[151]</sup> ausgewählt. In ersten Versuchen erfolgte ein Liganden-Screening, wobei nur die in den Kupfer-katalysierten

\_\_\_\_\_

Tabelle 4.4 Palladium-katalysierte AAA unter Variation des bis(sulfoximinischen) Liganden.



3		5 d	80%	48%	( <i>R</i> )
158					

bestimmt über das Vorzeichen des optischen Drehwertes; [c] kein Umsatz detektierbar.

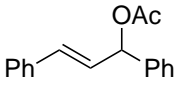
4. Anwendung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s in der Übergangsmetall-Katalyse 76

wobei das Produkt **74** in 80% Ausbeute erhalten wurde. Allerdings war der erhaltene Enantiomerenüberschuss von 48% nicht zufriedenstellend.

Obwohl eine Umsetzung zum Produkt stattgefunden hatte, deuteten die sehr langen Reaktionszeiten auf ein schwach aktives Katalysatorsystem hin. Diese Tatsache wurde dadurch bestätigt, dass bei Durchführung der Katalyse nach Zugabe der Reaktanten eine dunkle Trübung eintrat, was auf ein Ausfallen von Palladium-Nanopartikeln hinwies. Dies lässt sich vermutlich mit einer geringen Koordinationsfähigkeit des Liganden in Bezug auf das Palladium erklären, da das Substrat **73** anscheinend einen besseren „Liganden“ darstellte als das Bis(sulfoximin) selber. Dieser Umstand war wenig überraschend, da anhand der massenspektrometrischen Untersuchungen des Komplexes bestehend aus dem Bis(sulfoximin) **22** und Allylpalladium(II)chlorid-Dimer keine einheitliche Komplexbildung bereits aufgezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.1, Abbildung 4.3).

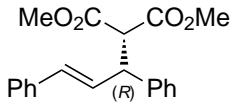
Dennoch wurden weitere Optimierungen der Parameter in Hinblick auf die Palladiumquelle und das Lösungsmittel vorgenommen. Die entsprechenden Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.5 zusammengefasst.

Tabelle 4.5 Optimierung der Reaktionsparameter der Pd-katalysierten AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s **158** als Liganden.

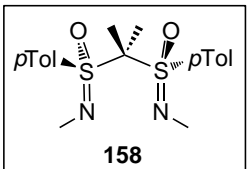


**73**

**158** (11 mol-%)  
Pd-Quelle (10 mol-%)  
DMM (3.0 Äquiv.)  
BSA (3.0 Äquiv.), KOAc  
Lösungsmittel, RT



**74**



**158**

#	Palladiumquelle	Lösungsmittel	Zeit	Ausbeute <b>74</b>	ee <sup>[a]</sup>
1	[(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )PdCl] <sub>2</sub>	Toluol	5 d	33%	44%
2	[(C <sub>3</sub> H <sub>5</sub> )PdCl] <sub>2</sub>	THF	7 d	44%	50%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	THF	5 d	– <sup>[b]</sup>	–
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	DCM	2 d	–	–
5	Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	THF	5 d	6%	43%

[a] bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 20 mol-% Eu(hfc)<sub>3</sub> als Shift-Reagenz;

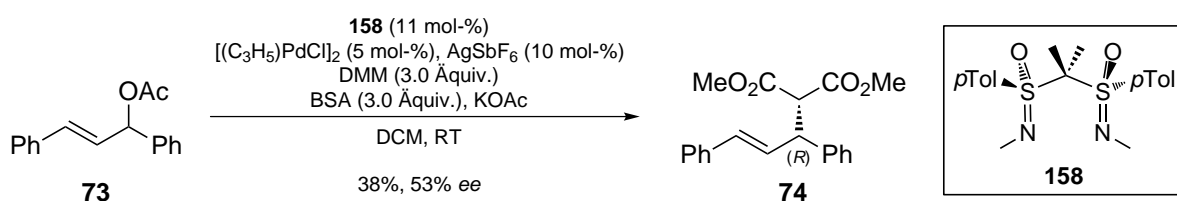
[b] kein Umsatz detektierbar.

Alle hier gezeigten Ergebnisse spiegelten die bereits beobachtete Reaktivität aus der Reaktion unter Einsatz des Bis(sulfoximin)s **158** (Tabelle 4.4, Eintrag 3) wider, da auch hier bei allen Versuchen die Bildung von schwarzen Partikeln beobachtbar und dementsprechend hohe Reaktionszeiten (mit unvollständigen Umsätzen) zu verzeichnen waren. Während der

Lösungsmittelwechsel zu Toluol schlechtere Resultate lieferte (Eintrag 1), konnte eine leichte Steigerung der Enantioselektivität unter gleichzeitiger Verschlechterung der isolierten Ausbeute unter Einsatz von THF als Lösungsmittel erreicht werden (Eintrag 2). Eine Erklärung hierfür liegt vermutlich in einer unterstützenden Koordination des Palladiums durch das Lösungsmittel.

Die Verwendung von Palladiumacetat als Übergangsmetall-precursor führte weder in THF noch in DCM zu einem messbarem Umsatz (Einträge 3 und 4). Mit Palladium(0)-dibenzylidenacetone wurden in Hinblick auf die Selektivität zwar vergleichbare Resultate wie unter Verwendung von Allylpalladiumchlorid-Dimer erzielt, allerdings bei einer sehr niedrigen Ausbeute (Eintrag 5).

In Anlehnung an die Kupfer-katalysierten Reaktionen (siehe Abschnitt 4.2), bei denen durch einen Anionenaustausch eine Verbesserung der Stereoselektivitäten erreicht werden konnte, wurde auch bei den Palladium-katalysierten AAA's eine Substitution des Chlorids gegen Hexafluoroantimonat vorgenommen (Schema 4.2).



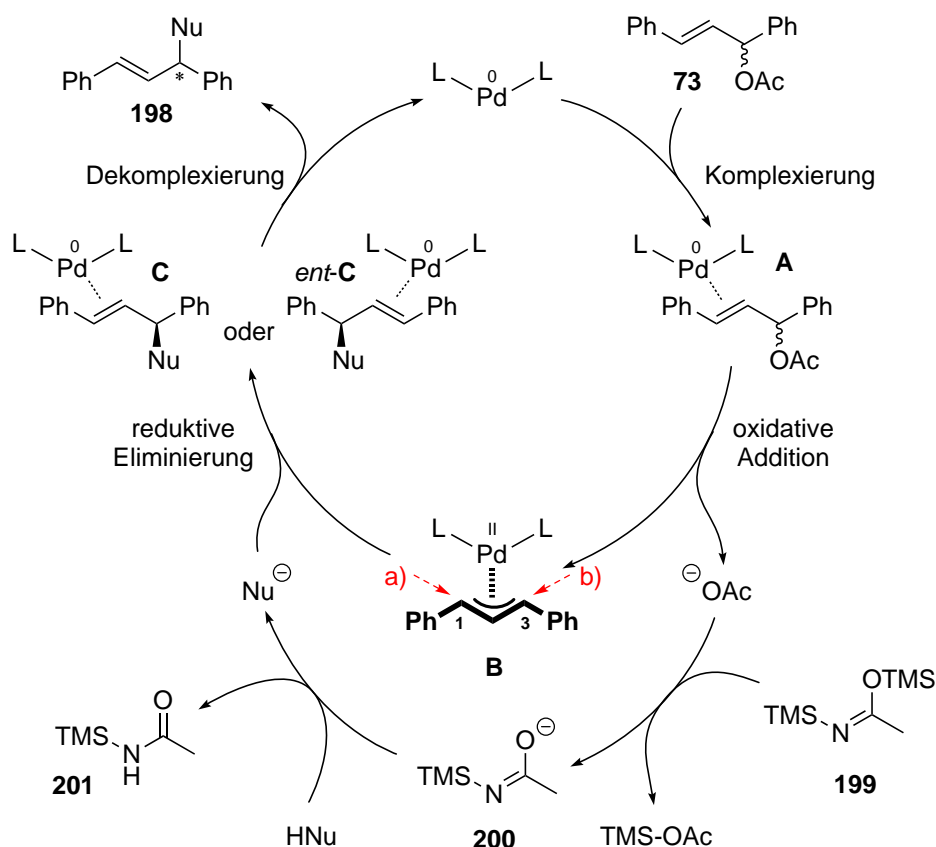
Schema 4.2 Austausch des Chlorid-Anions gegen Hexafluoroantimonat zur Verbesserung des Katalysatorsystems in der Pd-katalysierten AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s **158**.

Dabei wurde zwar einerseits die Enantioselektivität auf 53% gesteigert, andererseits konnte aber nach einer Reaktionszeit von sieben Tagen das Katalyseprodukt in lediglich 38% isoliert werden.

### Mechanismus der Stereoselektion

Zur Erklärung der beobachteten Stereoselektivitäten unter Einsatz der geminalen Bis(sulfoximine)s ist es vorab notwendig, den allgemeinen Katalysemechanismus der AAA zu betrachten (Schema 4.3).<sup>[155]</sup> Hierbei wurde der Fokus auf das in den Katalysen verwendete Substrat DPPA (**74**) gelegt.





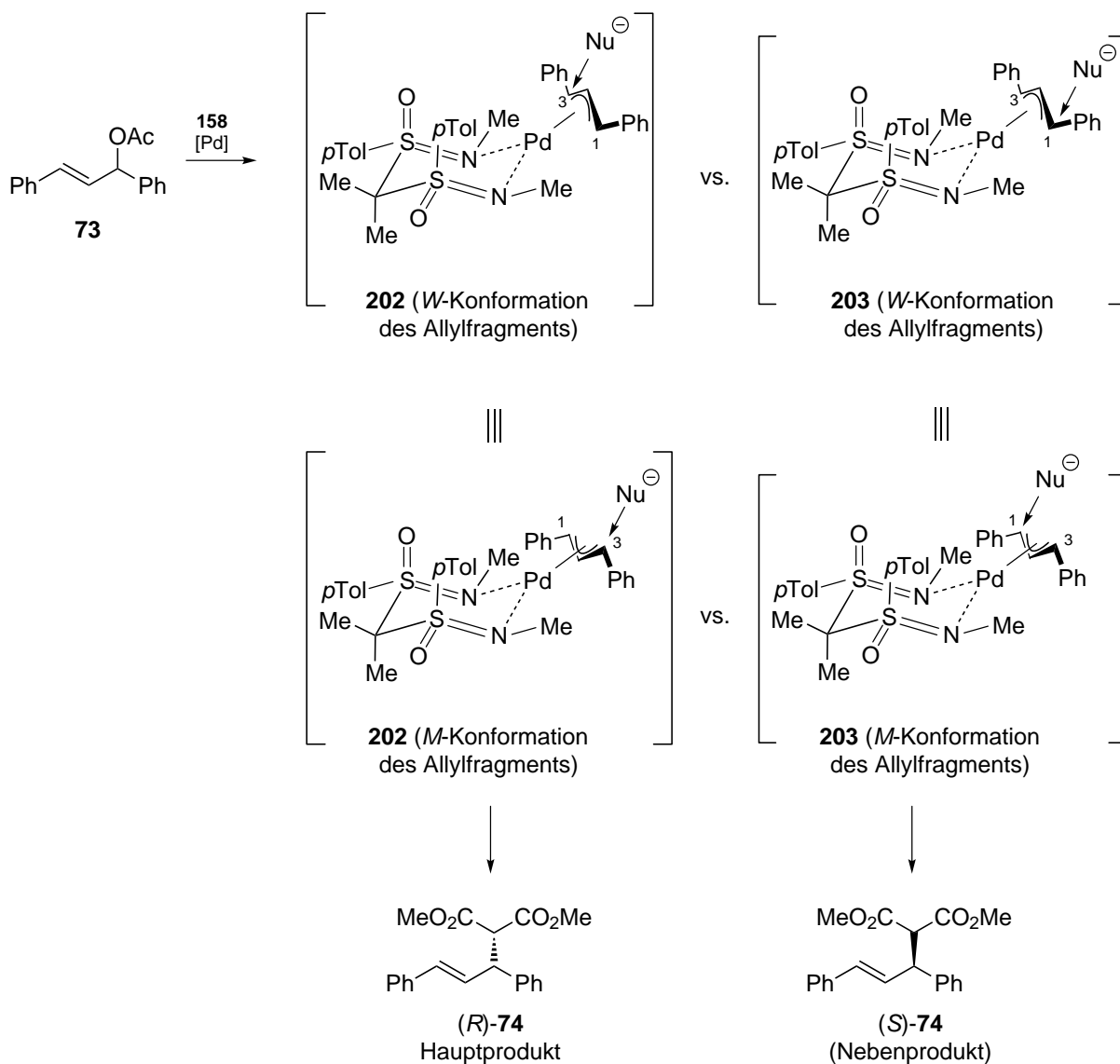
Schema 4.3 Postulierter Mechanismus der Pd-katalysierten AAA mit der BSA-Methode nach Trost [H-Nu = H-CH(CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>].

Zu Beginn der Katalyse erfolgt die Bildung des ( $\eta^2$ -Olefin)-Palladiumkomplexes **A**. Die anschließende oxidative Additionsreaktion liefert einen *meso*-Komplex **B** (wenn L nicht chiral), dessen allylischen Termini C1 und C3 enantiotop sind. Der Angriff des Nukleophils kann an beiden Enden gleich wahrscheinlich erfolgen (Weg a oder Weg b), so dass die Enantiodiskriminierung der Reaktion über eine Asymmetrie des/der Liganden gesteuert werden muss.

Nach erfolgter Addition schließt sich die reduktive Eliminierung unter Bildung der beiden Palladium(0)-Olefin-Komplexe **C** bzw. *ent*-**C** (je nach Angriffstrajektorie des Nukleophils) an. Nach Dekomplexierung werden das gewünschte Produkt **198** und die Palladium(0)-Spezies freigesetzt und der katalytische Zyklus schließt sich.

Bei der hier vorgestellten BSA-Methode (entwickelt durch Trost)<sup>[151]</sup> erfolgt die Erzeugung des Nukleophils durch Deprotonierung mit der Base **200**, die wiederum durch zuvor gebildetes Acetat erzeugt und nach der Deprotonierung zu **201** umgesetzt wird. Somit setzt man nur soviel Base frei, wie Nukleophil verbraucht wird.

Die zuvor beschriebenen Katalyseergebnisse unter Einsatz des geminalen Bis(sulfoximin)s **158** lieferten das Produkt **75** in einer (*R*)-Konfiguration (siehe Tabelle 4.4), woraus sich folgender Übergangszustand, in Anlehnung an den in Schema 4.3 gezeigten Mechanismus, ergibt (Schema 4.4):



Schema 4.4 Postulierte Übergangszustände **202** (major) und **203** (minor) für die Pd-katalysierte AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s **158** als Liganden.

Dabei ist zu beachten, dass aufgrund der *C*<sub>2</sub>-Symmetrie des Liganden die jeweiligen Übergangszustände in denen sich der Allylteil in der *W*- bzw. *M*-Konformation anordnet, identisch sind. Das Nukleophil greift bevorzugt den C3-Terminus des Allylfragments an, was anhand der absoluten Konfiguration des Produkts **74** bestimmt werden konnte. Die Ursache für die favorisierte Addition an C3 ist allerdings nicht erkennbar, da einerseits die stereogenen Schwefelzentren zu weit vom katalytisch aktiven Zentrum entfernt zu sein scheinen. Andererseits lässt sich keine Aussage aufgrund nicht vorhandener Strukturdaten des Komplexes

bestehend aus Palladium und dem Liganden **158** in Bezug auf die Stellung der *N*-Methylgruppen machen, die eventuelle Auswirkungen auf die katalytischen Eigenschaften besitzen.

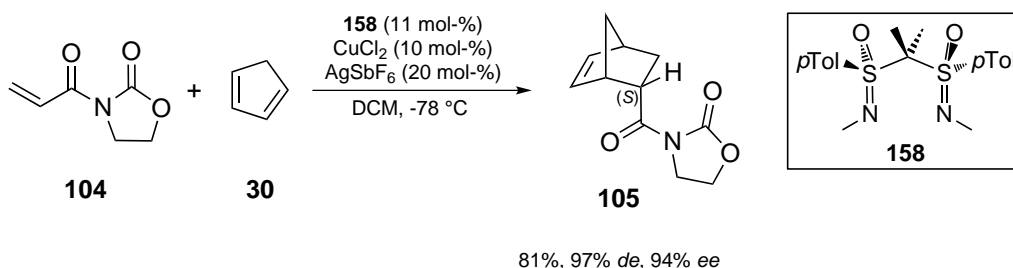
Um genauere Informationen hinsichtlich der verschiedenen Übergangszustände dieser Palladium-katalysierten AAA, insbesondere über die Struktur des sechsgliedrigen Chelatkomplexes, zu erhalten, wurden quantenchemische Berechnungen in Hinblick auf eine Strukturoptimierung der Bis(sulfoximin)-Palladiumkomplexe in Kooperation mit *Immel* (TU Darmstadt) durchgeführt. Die Ergebnisse hieraus sollen im nachfolgenden Kapitel erörtert werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Palladium-katalysierte AAA durch die Verwendung des Bis(sulfoximin)-Liganden **158** möglich ist. Diese zeigen allerdings eine im Vergleich zu den etablierten Liganden erheblich reduzierte Aktivität, was sich in sehr langen Reaktionszeiten und niedrigen bis mäßigen Ausbeuten ausdrückt. Dennoch konnten moderate Enantioselektivitäten beobachtet werden, wobei der Mechanismus der Stereoselektion anhand von weiteren Arbeiten (quantenchemische Berechnungen) näher untersucht werden muss.

## 4.4 Quantenchemische Berechnungen

### 4.4.1 DFT-Rechnungen zu den Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen

Die Verwendung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s **158** als Ligand in der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien (**30**) erbrachte das Katalyseprodukt **105** in hohen Ausbeuten und Selektivitäten (Schema 4.5).



Schema 4.5 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien (**30**) unter Verwendung des vierfach methylierten Liganden **158**.

Aufgrund der absoluten Konfiguration von **105**, die über den Drehwert und dessen Vergleich mit Literaturdaten ermittelt wurde, konnten erste Überlegungen hinsichtlich eines möglichen

---

Übergangszustandes angestellt werden (Schema 4.1, Abschnitt 4.2). Diese beruhten einzig und allein auf sterischen Wechselwirkungen der am Liganden installierten *para*-Tolylreste.

Um nun einen genaueren Einblick in die Katalyse zu erhalten, sollten die Übergangszustände der in Schema 4.5 gezeigten Reaktion mit Hilfe von Computersimulationen, insbesondere mittels Dichte-Funktional-Theorie (DFT), näher untersucht werden.

Da die Behandlung von Übergangsmetallkomplexen mit Hilfe von DFT Untersuchungen in der Regel wesentlich verlässlichere Ergebnisse (im Hinblick auf Strukturen und deren relative Energien) liefert als *ab initio* Hartree-Fock-Berechnungen und diese zudem meist noch CPU-ökonomischer durchzuführen sind, wurden diese in Kooperation mit *Immel* in Angriff genommen.

Im Rahmen einer DFT-Untersuchung von Kupfer(I)- und Kupfer(II)-Curcumin-Komplexen,<sup>[156]</sup> die ähnlich wie die Oxazolidinone des Typs **104** im Verlauf der asymmetrischen Katalyse der Diels-Alder Reaktion Kupferkomplexe von 1,3-Dicarbonylverbindungen darstellen, konnte gezeigt werden, dass die adäquate Wahl der Methode und des Basissatzes für das Kupfer-Zentralatom von essentieller Bedeutung ist. In Anlehnung an die dort beschriebenen Methoden wurde das B3LYP-Funktional in Verbindung mit dem Stuttgart/Dresden „relativistic small core“ Basissatz (B3LYP/srsc) und einem Pseudopotential für Kupfer, sowie die B3LYP/cc-pVDZ Basis für alle weiteren Elemente (H, C, N, O und S) ausgewählt (zu Details siehe „Quantenchemische Berechnungen zu den Übergangszuständen der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion“ in Abschnitt 6.9).

Um CPU-Zeit einsparen zu können, wurden zuerst Modellkomplexe des *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s **22** mit dem den Oxazolidinonen strukturell ähnlichen Modellliganden *N*-Acetylacetamid untersucht. Dieser versprach zudem die Ausnutzung dessen Symmetrieeigenschaften im Verlauf der Vorooptimierungen. Ausgehend von der Kristallstruktur von *rac*-**22** wurden verschiedene Startstrukturen der entsprechenden quadratisch-planaren Modellkomplexe aus **22**, Kupfer(II) und *N*-Acetylacetamid generiert, die sich in der Konformation des N=S-CH<sub>2</sub>-S=N-Cu-6-Rings, darunter fast planare Ringgeometrien und Sesselkonformationen, unterschieden. Insbesondere die Startstrukturen der Sesselkonformationen zeichneten sich durch eine aus der 1,3-Relation der S=O- und S-*para*-Tolyl-Substituenten resultierenden Asymmetrie aus, in der sich die entsprechenden Substituenten jeweils in äquatorialer und axialer Stellung befinden (Komplex **204**, Abbildung 4.5, links). Im Verlauf der Geometrie-Optimierungen dieser Modellkomplexe konvergierten

diese zu einer einheitlichen Struktur **205** von angenäherter  $C_2$ -Symmetrie, in der der zentrale 6-Ring im Liganden eine Skew-Boot-Konformation einnimmt (Abbildung 4.5, rechts).

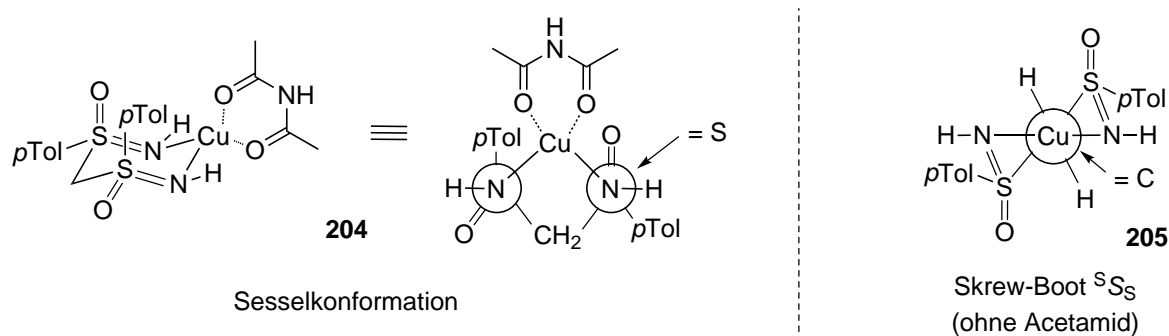


Abbildung 4.5 Startstrukturen von Modellkomplexen aus dem Bis(sulfoximin) **22**, Kupfer(II) und *N*-Acetylacetamid in der Sesselkonformation (Komplex **204**, links) und deren optimierte Strukturen in der Skew-Boot-Konformation (Komplex **205**, rechts).

Hierbei wurde eine ausgeprägte Tendenz der S=O-Bindungen beobachtet, eine pseudo-axiale Orientierung einzunehmen (die *para*-Tolyl-Rest nehmen dementsprechend eine pseudo-äquatoriale Stellung ein). Diese Neigung resultiert offensichtlich aus einer stabilisierenden Wechselwirkung eines freien Elektronenpaares des Stickstoffs mit dem  $\sigma^*_{S=O}$ -Orbital der *anti-periplanar* orientierten S=O-Doppelbindung. Im Gegensatz zu den üblichen Lewis-Formeln der Sulfoximine mit einer S=N-Doppelbindung ist diese Bindung eher als einer sehr polare  $S^+-N^-$ -Einfachbindung zu beschreiben, wobei die zwei formal freien Elektronenpaare der Stickstoffatome zum einen als  $\sigma$ -Donor-Liganden das Kupfer(II)-Atom komplexieren, zum anderen die  $n_N-\sigma^*_{S=O}$  Wechselwirkung eingehen. Dieses Ergebnis wurde sowohl durch Arbeiten anderer Gruppen<sup>[157]</sup> als auch durch die von 2009 durchgeführten Berechnungen der Energien verschiedener Konformationen eines *S,N*-Dimethylsulfoximins im Rahmen der von Spohr angefertigten Dissertation<sup>[137]</sup> bestätigt. Hierbei wurde gefunden, dass eine *anti-periplanare* Anordnung des freien Elektronenpaares am Stickstoff zu dem  $\sigma^*_{S=O}$ -Orbital und damit einhergehend eine synclinale Stellung der O=S=N-C-Gruppe energetisch wesentlich günstiger ist als eine *anti-periplanare* Stellung, da nur so eine stabilisierende Wechselwirkung eintreten kann.

Symmetrisierung und weitere Optimierung der in Abbildung 4.5 gezeigten Modellkomplexe konnte zeigen, dass die  $C_2$ -symmetrische Struktur mit idealer  $^S S_S$  ( $\equiv ^N S_N$ )-Skew-Boot-Konformation<sup>[iii]</sup> tatsächlich die für diesen Komplex energetisch günstigste ist (Abbildung 4.6). Die quadratisch-planare Koordination am Kupfer(II)-Zentrum äußert sich durch einen kleinen Kippwinkel von  $\theta = 3.5^\circ$ <sup>[iv]</sup> zwischen den N-Cu-N- und O-Cu-O-Ebenen der jeweiligen Liganden.

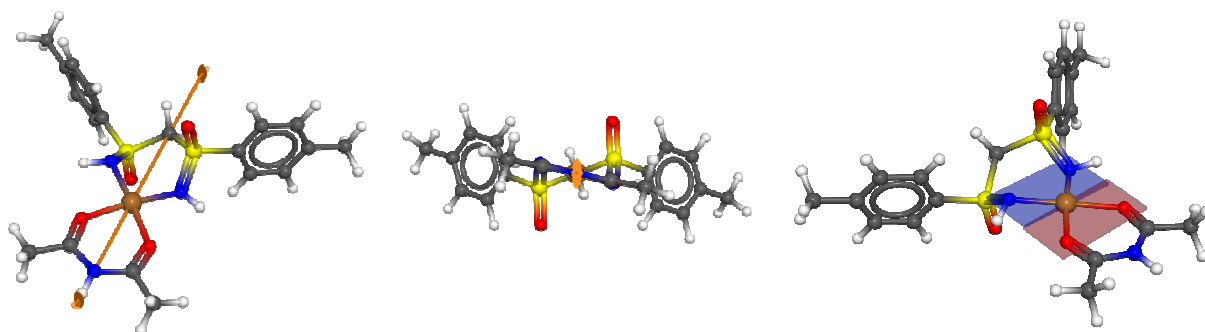


Abbildung 4.6 Struktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff, orange = Kupfer) des Modellkomplexes aus **22**, Kupfer(II) und *N*-Acetylacetamid (B3LYP/cc-pVDZ) in der Aufsicht (links), Ansicht (Mitte) entlang der  $C_2$ -Achse (orange) Veranschaulichung (rechts) des Kippwinkels  $\theta$ .

Ausgehend von dieser Struktur sollte die Struktur der Komplexe des katalytisch interessantesten Liganden, dem vierfach methylierten Bis(sulfoximin) **158**, abgeleitet werden. Austausch der Protonen der N-H Gruppen und der Methylenbrücke gegen Methylgruppen und nachfolgende Berechnung des  $C_2$ -symmetrischen Modellkomplexes aus **158**, Kupfer(II) und *N*-Acetylacetamid zeigte jedoch nach der Schwingungsanalyse der optimierten Struktur, dass diese keine Grundzustandsstruktur, sondern vielmehr einen Übergangszustand mit einer sehr kleinen imaginären Schwingungsfrequenz ( $\nu = -7.3 \text{ cm}^{-1}$ ) darstellt. Im Vergleich zu dem in Abbildung 4.6 gezeigten Komplex weist der neu berechnete Übergangszustand mit einer deutlich stärkeren Verdrillung der Liganden-Ebenen von  $\theta = 45.4^\circ$  zudem eine signifikante Abweichung von der quadratisch-planaren Koordination des Kupfer(II) auf, was scheinbar auf eine sterische Wechselwirkung des Liganden mit den *N*-Methylgruppen zurückzuführen ist (Abbildung 4.7).

[iii] Die Bezeichnung für eine Skew-Boot-Konformation lässt sich wie folgt ableiten: Vier Atome (hier: Kupfer, Stickstoff, Stickstoff und Kohlenstoff) befinden sich innerhalb einer Ebene, ein Schwefelatom befindet sich über und ein Schwefelatom unter dieser Ebene.

[iv] Der Kippwinkel  $\theta$  ist definiert als Winkel zwischen den beiden Liganden-Ebenen [N-Cu-N-Ebene (blau, Abbildung 4.6, rechts) und O-Cu-O-Ebene (rot)].

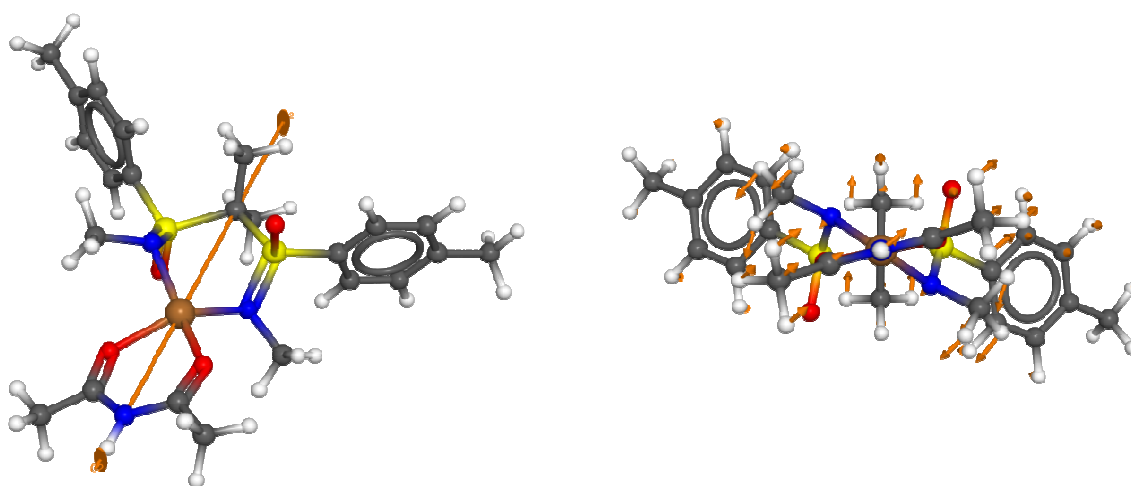


Abbildung 4.7 Struktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff, orange = Kupfer) des Modellkomplexes aus **158**, Kupfer(II) und *N*-Acetylacetamid (B3LYP/cc-pVDZ) in der Aufsicht (links) und Ansicht entlang der  $C_2$ -Achse mit Eigenvektoren der imaginären Schwingungsmoden.

Die Natur eines Übergangszustands dieser  $C_2$ -symmetrischen Struktur konnte durch Geometrieoptimierungen mit restriktiveren Konvergenzkriterien (Details siehe Abschnitt 6.9) und auch auf höherem Level der Theorie eindeutig bestätigt werden (B3LYP/cc-pVDZ:  $\nu = -11.2 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\theta = 45.2^\circ$  und B3LYP/cc-pVTZ:  $\nu = -9.1 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\theta = 44.2^\circ$ ). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass erneut eingeebnete, quadratisch-planare Strukturen in allen Fällen (sowohl für den double- $\zeta$  wie auch den triple- $\zeta$  Basissatz) im Verlauf der Geometrieoptimierung hin zu den deutlich verzerrten und verdrillten Strukturen konvergieren, die sich mit den vorher bestimmten (Abbildung 4.7) als identisch erwiesen.

Die mit einer Rotationssymmetrie für den Grundzustand der Modellkomplexe von **158** nicht vereinbare imaginäre Schwingungsmode machte eine vollständige Reoptimierung der Modelle nach leichter Verzerrung aus der  $C_2$ -Symmetrie entlang der Eigenvektoren dieser Schwingungsmode notwendig. Auch auf dieser Stufe der Konformationsanalyse wurden die Kippwinkel der Liganden nochmals variiert (bis hin zu quadratisch-planaren Komplexen). Die aus diesem Verfahren resultierenden, optimierten Strukturen erwiesen sich alle als praktisch identisch hinsichtlich ihrer Geometrien und Energien. Die Struktur dieses Modellkomplexes zeigt, anders als erwartet, eine  ${}^{\text{Cu}}S_8$  Skew-Boot 6-Ring-Konformation (Punktgruppe  $C_1$ ) mit einer nur moderaten Abweichung von einer quadratisch-planaren Komplexgeometrie ( $\theta = 21.4^\circ$ , Abbildung 4.8). Diese charakteristische Konformation diene letztendlich als Startstruktur für alle nachfolgenden Komplexe des Bis(sulfoximin)s **158**.

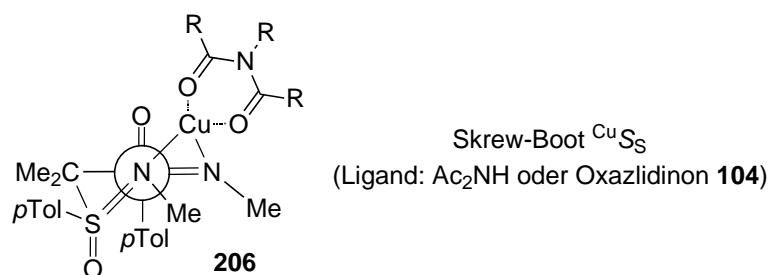


Abbildung 4.8 Skew-Boot Konformation des Modellkomplexes **206** aus dem Bis(sulfoximin) **158**, Kupfer(II) und einem 1,3-Dicarbonylliganden (entweder dem Oxazolidinon **104** bzw. dem Modellliganden *N*-Acetylacetamid).

Um aus dieser Struktur die katalytisch interessanten Komplexe und Übergangszustände abzuleiten, wurde eine planare, idealisierte Geometrie des Oxazolidinons **104** in beiden (bedingt durch den Verlust an Symmetrie) möglichen Orientierungen auf den Modellliganden gefittet und dieser entfernt. Nach Optimierung dieser Komplexe (Strukturen, siehe Abbildung 4.9) wurden in einem letzten Schritt voroptimierte Übergangszustände der unkatalysierten Diels-Alder-Reaktion (Oxazolidinon **104** + Cyclopentadien; „closed shell“ B3LYP/cc-pVDZ) unter Berücksichtigung aller möglichen Orientierungen (*endo* und *exo*, Produkt und *ent*-Produkt) in jeweils beide Komplexstrukturen (Abbildung 4.10) eingepasst. Anschließend wurden alle Strukturen im Hinblick auf die katalytisch interessanten Diels-Alder Übergangszustände optimiert.

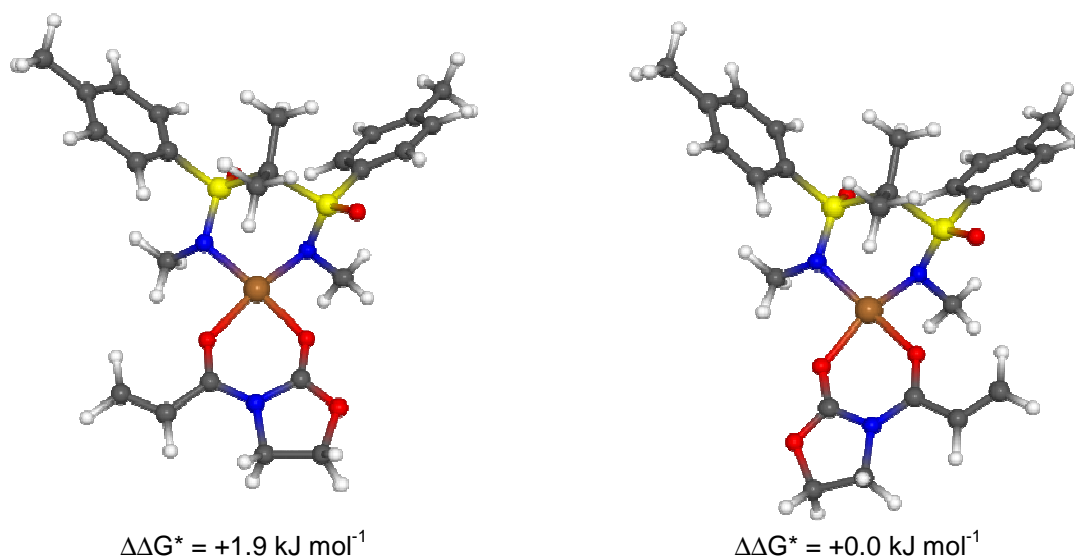


Abbildung 4.9 Struktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff, orange = Kupfer) der zwei möglichen Komplexe aus **158**, Kupfer(II) und dem Oxazolidinon **104** (B3LYP/cc-pVDZ) mit unterschiedlichen Orientierungen der Oxazolidinon-Liganden. Die fast quadratisch-planare Komplexgeometrie der links abgebildeten Struktur ( $\theta = 9.9^\circ$ ) erweist sich als energetisch ungünstiger als die stärker verzerrte, rechts gezeigte Struktur ( $\theta = 30.5^\circ$ ).



Die verifizierten Strukturen für alle stereochemisch möglichen Übergangszustände der Diels-Alder Reaktion sind in Abbildung 4.10 zusammen mit ihren relativen Energien gezeigt. Die jeweils energetisch günstigsten Übergangszustände leiten sich alle von der in Abbildung 4.9, rechts gezeigten Struktur ab. Die links zu sehende Struktur ergab nur ungünstige Geometrien.

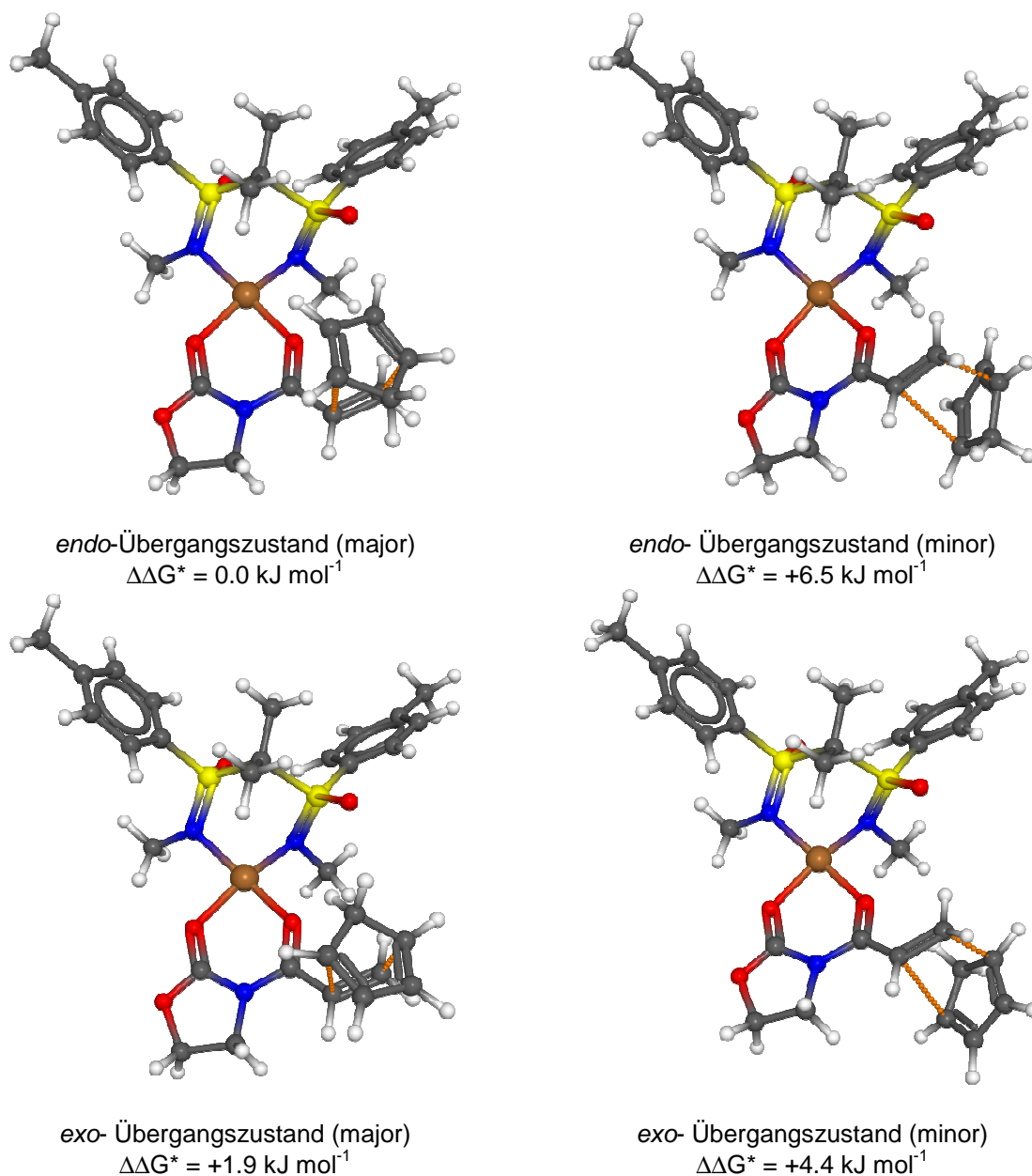


Abbildung 4.10 Struktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff, orange = Kupfer) der vier Diels-Alder Übergangszustände (B3LYP/cc-pVDZ) für die Reaktion des Komplexes aus **158**, Kupfer(II) und dem Oxazolidinon **104** mit Cyclopentadien [*endo* und *exo* für jeweils Produkt und *ent*-Produkt mit Angabe der relativen freien Gibbs Energien ( $\Delta\Delta G$ )].

In den Übergangszuständen liegen die C-C-Abstände (in Abbildung 4.10 mit orangen Punkten gekennzeichnet) bei 2.09 bzw. 3.10-3.15 Å, und sind damit im Vergleich zur unkatalysierten Reaktion des Oxazolidinons **104** mit Cyclopentadien (2.05 und 2.55 Å) deutlich länger, wie

für eine Katalyse und einen damit verbundenen früheren Übergangszustand erwartet wird (Tabelle 4.6). Auch verstärkt sich durch die Katalyse die Asymmetrie der Bindungsbildung zwischen Acrylat-C3 und Cyclopentadien bzw. C2 und Cyclopentadien, was durch den zusätzlichen Elektronenzug von Kupfer auf die terminale C-Position des Dienophils verständlich ist.

Tabelle 4.6 Energien und Geometrie-Parameter der Übergangszustände aus den in Abbildung 4.10 gezeigten Strukturen.

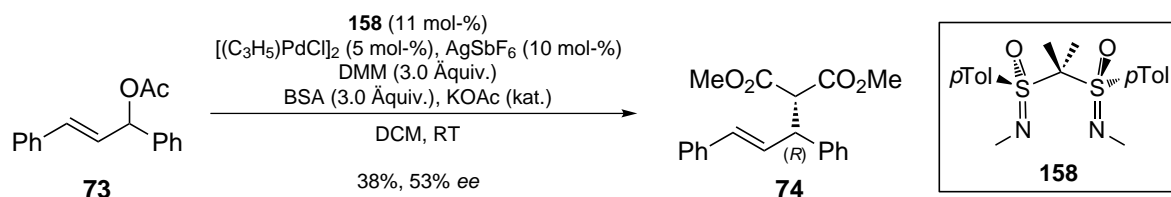
ÜZ	Elektr. Energie [h]	Enthalpie [h]	Energie [h]	$\Delta\Delta H$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta\Delta G$ [kJ mol <sup>-1</sup> ]	$dI_{C-C}$ [Å]	$d2_{C-C}$ [Å]	$\nu_{imag}$ [cm <sup>-1</sup> ]
<i>endo</i> -major	-2700.230444	-2699.55311	-2699.68139	0.0	0.0	2.092	3.151	-273.7
<i>endo</i> -minor	-2700.228000	-2699.55081	-2699.67892	6.0	6.5	2.071	3.104	-278.1
<i>exo</i> -major	-2700.228429	-2699.55119	-2699.68068	5.1	1.9	2.089	3.107	-275.1
<i>exo</i> -minor	-2700.228123	-2699.55089	-2699.67971	5.8	4.4	2.089	3.129	-275.6

Die relative Energiedifferenz zwischen den beiden *endo*-Übergangszuständen von  $\Delta\Delta G = 6.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  spiegelt ungefähr den experimentell erhaltenen Enantiomerenüberschuss von 94% wider.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die ursprünglich angenommen Übergangszustände, die auf den sterischen Wechselwirkungen der *para*-Tolylreste beruhten, mit Hilfe der DFT-Rechnungen verfeinert werden konnten. Durch die Substitution der *N*-Protonen durch Methylgruppen ergeben sich zwischen diesen und den *para*-Tolylresten neue, bislang nicht bedachte, sterische und elektronische Wechselwirkungen, die sich auf den Kupferkomplex und damit verbunden auf das katalytisch aktive Zentrum übertragen. Eine *N*-Substitution mit sterisch anspruchsvolleren Gruppen sollte demnach den Einfluss auf die Stereoselektivität erhöhen. Dieser Aspekt sollte in zukünftigen Arbeiten in Hinblick auf weitere Ligandenoptimierungen eine wesentliche Rolle spielen.

#### 4.4.2 Strukturoptimierungen der Bis(sulfoximin)-Palladium-1,3-Diphenylallyl-komplexe

Die Palladium-katalysierte AAA lieferte unter Verwendung des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s **158** als Liganden das Katalyseprodukt **75** mit bis zu 53% *ee* (Schema 4.6).



Schema 4.6 Palladium-katalysierte AAA unter Verwendung des Bis(sulfoximin)s **158** als Liganden.

Allerdings war aufgrund der  $C_2$ -Symmetrie des Liganden der Ursprung der Stereoselektion nicht sofort erkennbar (siehe Kapitel 4.3). Aus diesem Grund sollten DFT-basierte Strukturoptimierungen der entsprechenden Bis(sulfoximin)-Palladium-1,3-Diphenyl-allyl-Komplexe Anhaltspunkte für den Ursprung der Stereoselektivität der Katalyse liefern.

Zu Beginn wurde eine Startstruktur aus dem  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin) **158**, einem Palladiumatom und dem 1,3-Diphenylallylkation verwendet (Abbildung 4.11).

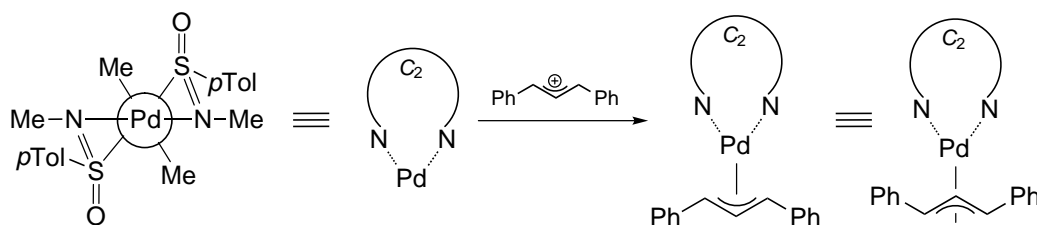
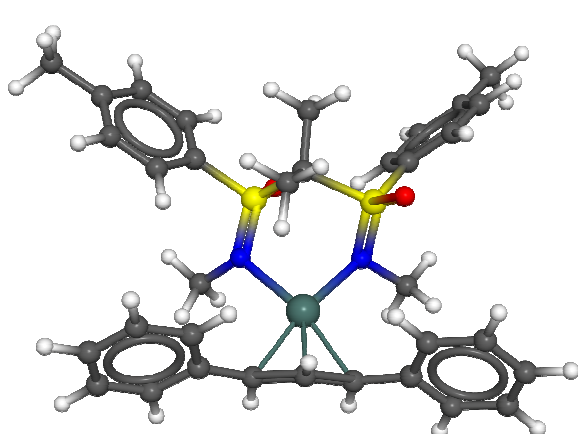


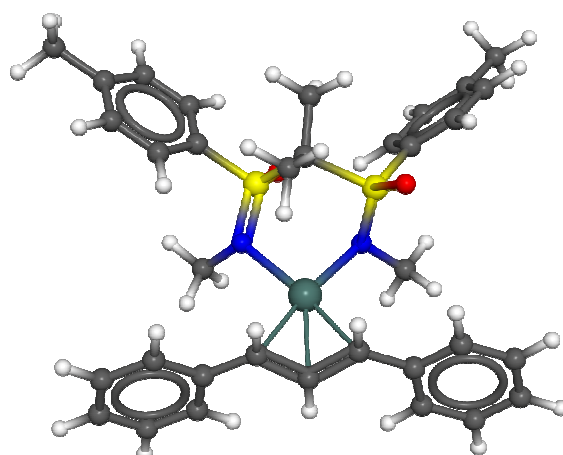
Abbildung 4.11 Startstruktur für die Geometrie-Optimierungen des  $C_2$ -symmetrischen Komplexes bestehend aus dem Bis(sulfoximin) **158** und Palladium und dem darauf gefitteten 1,3-Diphenylallylkation.

Mit diesem Komplex wurden erste Geometrie-Optimierungen (B3LYP/cc-pVDZ; Pd: SDD ECP) durchgeführt, wobei relativ schnell deutlich wurde, dass, in Analogie zu den zuvor berechneten Kupfer-Bis(sulfoximin)-Komplexen, die  $C_2$ -Symmetrie verloren ging. Vielmehr bildete sich eine Skew-Boot-Konformation des Bis(sulfoximin)-Palladium-Rings aus, die der des Kupfer-Komplexes (siehe Abschnitt 4.4.1) ähnelte. Ein Unterschied bestand lediglich in der Koordination des jeweiligen Übergangmetalls, da, im Gegensatz zum Kupferatom (dessen Ligandenebene bei Verwendung von **158** um  $21.4^\circ$  verdreht ist), das Palladiumatom fast perfekt quadratisch-planar koordiniert ist.

Durch den Verlust der Symmetrie im Bis(sulfoximin)-Liganden mussten nun die beiden unterschiedlichen Allyl-Konformationen berücksichtigt werden. Daher wurde der asymmetrische Kupfer(II)-Komplex herangezogen, das Kupfer gegen Palladium getauscht und das Allylfragment entsprechend in seiner *W*- bzw. *M*-Konformation auf das Palladium gefittet. Die dabei erhaltenen und ausschließlich Geometrie-optimierten Strukturen sind in Abbildung 4.12 wiedergegeben.



*W*-Konformation des 1,3-Diphenylkations  
 $\Delta\Delta H = 0.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta\Delta G = 0.0 \text{ kJ mol}^{-1}$



*M*-Konformation des 1,3-Diphenylkations  
 $\Delta\Delta H = +1.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta\Delta G = +3.2 \text{ kJ mol}^{-1}$

Abbildung 4.12 Struktur (blau = Stickstoff, gelb = Schwefel, rot = Sauerstoff, grün = Palladium) der optimierten Bis(sulfoximin)-Palladiumkomplexe mit den beiden verschiedenen Konformationen des 1,3-Diphenylallylkations mit Angabe derer relativen Energien (links: *W*-Anordnung des Allylfragments; rechts: *M*-Anordnung des Allylfragments).

Dabei zeigte sich, dass die in Abbildung 4.12, links gezeigte „*W*-Konformation“ energetisch gegenüber der in Abbildung 4.12, rechts gezeigten „*M*-Konformation“ leicht bevorzugt ist. Des Weiteren ergab die Analyse der Bindungslängen, dass die Palladium-C1-Bindung (siehe Abbildung 4.13) um  $0.018 \text{ \AA}$  kürzer ist als die Palladium-C3-Bindung.

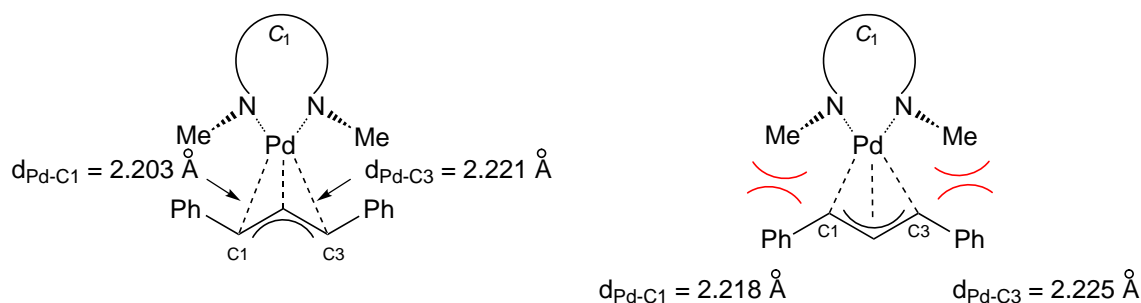


Abbildung 4.13 Skizzierte Darstellung der beiden Bis(sulfoximin)-Palladium-Komplexe mit den beiden unterschiedlichen Konformationen des Allylfragments mit Angabe ausgewählter Pd-C-Bindungslängen.

Durch die leichte Favorsierung der *W*-Konformation des Allylfragments und unter der Annahme, dass der Angriff eines Nukleophils an dem Kohlenstoffatom mit der längeren Pd-C-Bindung erfolgt, wird als Hauptprodukt der AAA das (*R*)-konfigurierte Substitutionsprodukt vorhergesagt, was auch den experimentellen Ergebnissen entspricht. Allerdings beträgt der Unterschied der beiden Palladium-Kohlenstoff-Bindungen in der energetisch ungünstigeren *M*-Konformation lediglich  $7 \times 10^{-3} \text{ \AA}$ , so dass in diesem Fall eine

---

Differenzierung zwischen den beiden Angriffstrajektorien eines Nukleophils geringer als in der W-Konformation ausfällt.

Mit den hier durchgeführten Strukturoptimierungen konnte eindeutig die Herkunft der Stereoselektion des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)-Liganden **158** in der Palladium-katalysierten AAA bestimmt werden. Daraus ergab sich, dass auch hier, wie bereits am Beispiel der Kupfer-katalysierten Diels-Alder Reaktion zu sehen war, ein Transfer der chiralen Information von den Schwefelatomen zu den Stickstoffen stattfand. Allerdings war eine quantitative Abschätzung der Enantioselektivität mit den bisher berechneten Daten nicht möglich, da hierfür eine Berechnung der jeweiligen Übergangszustände mit den jeweiligen Nukleophilen nötig ist. Neben diesen Simulationen sollte die Ligandenoptimierung (andere Substituenten, Anbringen einer Phosphor-Koordinationsstelle) in Zukunft Bestandteil weiterer Arbeiten sein.

---

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

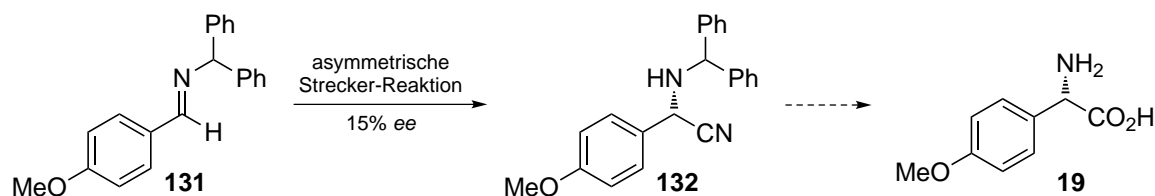
---

### 5.1 Stereoselektive Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**

---

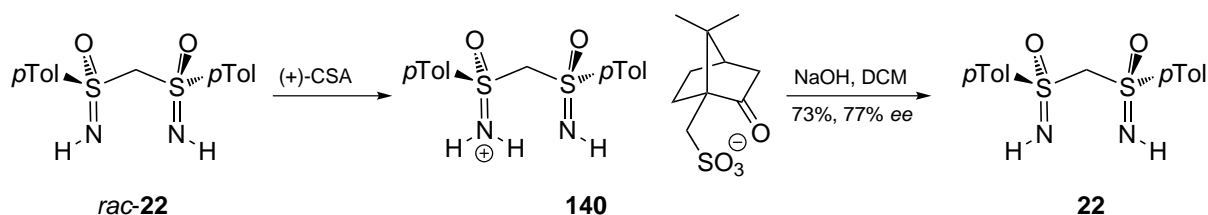
Die vorliegende Arbeit beschreibt verschiedene Ansätze zur Darstellung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**.

Zu Beginn sollte die Synthese von **22** ausgehend von der literaturbekannten enantiomerenreinen Aminosäure **19** durchgeführt werden, die über eine asymmetrische Strecker-Reaktion zugänglich sein könnte (Schema 5.1). Diese jedoch erbrachte nicht den gewünschten Erfolg, da das geschützte Nitril **132** in lediglich 15% *ee* erhalten.



Schema 5.1 Titan-katalysierte „stereoselektive“ Strecker Synthese zur Darstellung des Nitrils **132**.

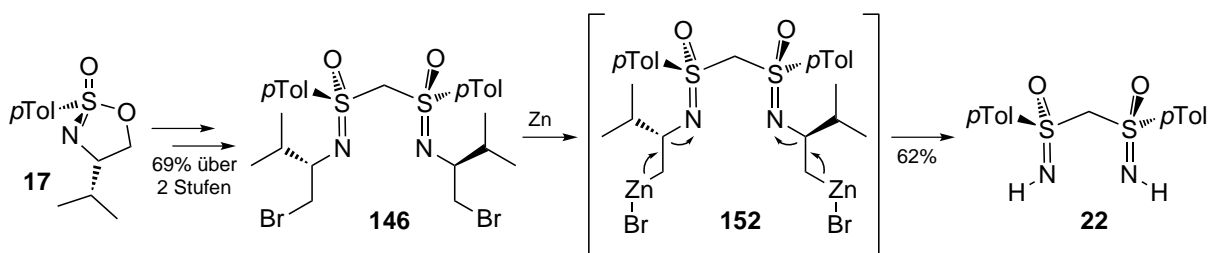
Nach Synthese des racemischen Gemisches von **22** nach der Methode von *Kaiser* wurde das von *Gais* publizierte Verfahren der halben Quantität zur Trennung der Enantiomere angewendet (Schema 5.2).



Schema 5.2 Versuche zur Racematspaltung von *rac-22*

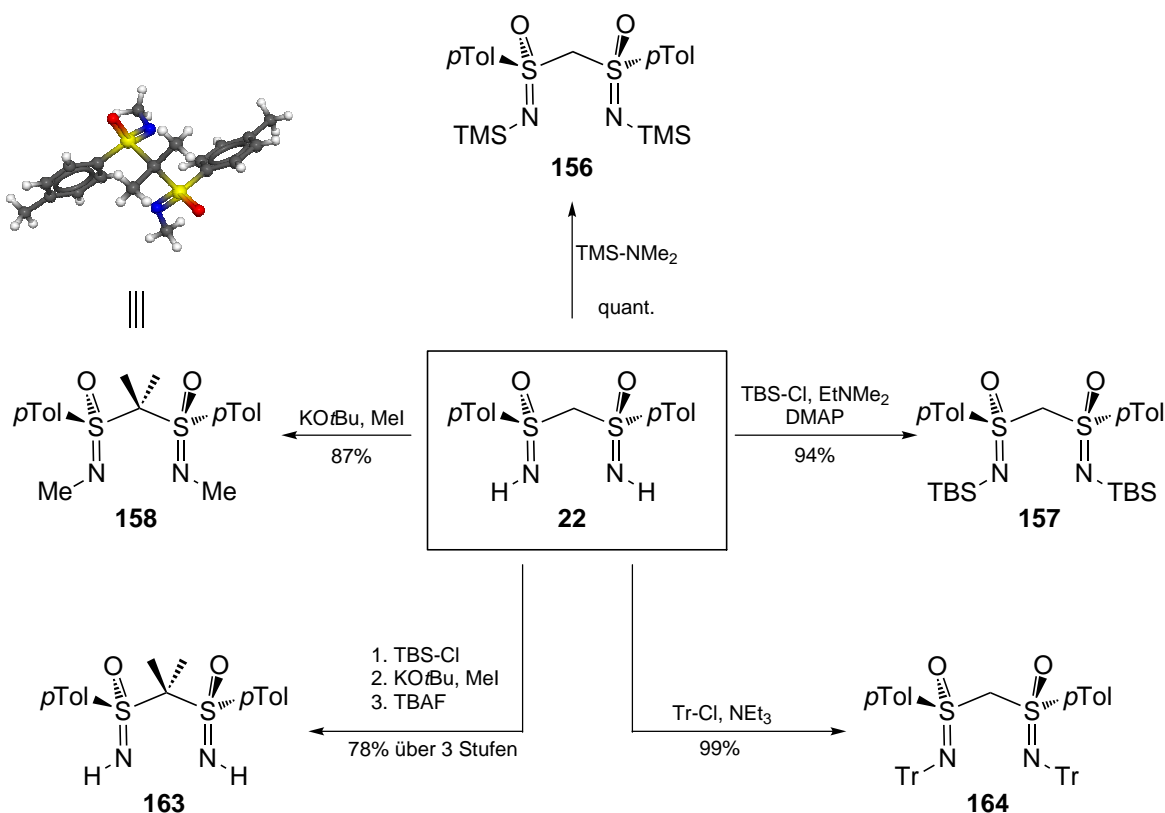
Allerdings konnte **22** in max. 77% *ee* isoliert werden, was für eine Anwendung als chiraler Ligand in asymmetrischen Übergangsmetallkatalysen nicht ausreichend war.

Daraufhin konnte eine neue Syntheseroute zu **22** entwickelt werden, deren Schlüsselschritt in einer Zink-induzierten  $\beta$ -Eliminierung bestand (Schema 5.3). Somit konnte das *N*-unsubstituierte geminale Bis(sulfoximin) **22** zum ersten Mal in enantiomerenreiner Form erhalten werden.



Schema 5.3 Erste stereoselektive Synthese des geminalen Bis(sulfoximin)s **22**.

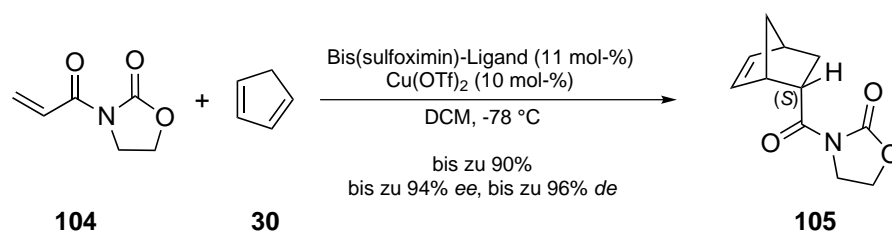
Die anschließenden Umsetzungen mit verschiedenen Silyl- bzw. Alkylquellen führte zu den in Schema 5.4 gezeigten *N*-substituierten Bis(sulfoximin)en, die in Übergangsmetallkatalysierten Reaktionen als Liganden eingesetzt wurden.



Schema 5.4 Synthetisierte Derivate des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**.

## 5.2 Anwendung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22** und dessen Derivate in Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Reaktionen

Mit den in Schema 5.4 gezeigten, neuartigen Verbindungen stand nun eine ganze Familie an chiralen Bis(sulfoximin)en zur Verfügung, die zunächst als Liganden in Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen getestet wurden (Schema 5.5).



Schema 5.5 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktion als Testreaktion für die neu synthetisierten Bis(sulfoximin)-Liganden.

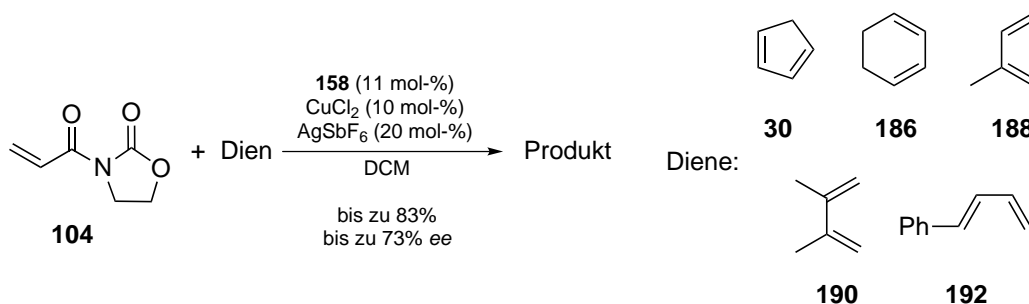
Dabei zeichnete sich vor allem das vierfach methylierte Bis(sulfoximin) **158** als herausragender Ligand aus, der das Cycloadditionsprodukt **105** mit hohen Ausbeuten (bis zu 90%) und Stereoselektivitäten (bis zu 94% *ee*, *endo/exo*-Verhältnis > 98:2) erbrachte.

Weiterhin konnten in Kooperation mit *Immel* anhand von quantenchemischen Rechnungen die Übergangszustände der Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktionen berechnet und Modelle entwickelt werden, die die experimentell gefundenen Diastereoselektivitäten und Enantioselektivitäten erklärten.<sup>[158]</sup>

Die Rechnungen ergaben die beiden diastereomorphen *endo*-Übergangszustände mit einem relativen Energieunterschied von  $\Delta\Delta G = 6.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , wobei der Bis(sulfoximin)-Ligand im Kupfer-Komplex bemerkenswerterweise von der  $C_2$ -Symmetrie abwich.

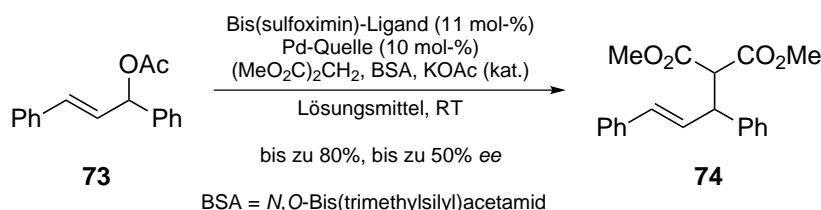
Mit den entsprechend optimierten Reaktionsparametern konnte innerhalb der Untersuchungen zur Substratbreite in Bezug auf verschiedene Diene eine breite Anwendbarkeit des Bis(sulfoximin)-Liganden **158** nachgewiesen werden (Schema 5.6).





Schema 5.6 Untersuchungen zur Substratbreite der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung verschiedener Diene.

Als zweites Katalyse-System für den Einsatz des *N*-unsubstituerten geminalen Bis(sulfoximin)s und dessen Derivate als Liganden in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen wurde eine Palladium-katalysierte asymmetrischen allylischen Alkylierung gewählt. Die durchgeführten Katalysen mit 1,3-Diphenylpropyl-2-en-1-acetat (**73**) und Malonsäuredimethylester lieferten allerdings nur mittelmäßige Resultate. So bildeten alle getesteten Bis(sulfoximin)e mit verschiedenen Palladiumquellen relative unreaktive Katalysatorkomplexe, woraufhin Reaktionszeiten von nahezu einer Woche benötigt wurden.



Schema 5.7 Pd-katalysierte allylische Substitution mit verschiedenen Bis(sulfoximin)en als Liganden.

Die dabei beobachteten Ausbeuten und Selektivitäten des Produkts befanden sich dabei mit max. 80% bzw. 50% *ee* in moderaten Regionen. Dieser Umstand wurde auf die geringe Koordinationsfähigkeit des Palladiums über die Stickstoffatome der jeweiligen Bis(sulfoximin)e zurückgeführt. Diese Tatsache konnte bereits während der Reaktion, in der nach Zugabe der Substrate zu dem präparierten Palladium-Komplex kolloidales Palladium ausfiel, optisch beobachtet werden.

Auch hinsichtlich der Stereoselektion dieser Katalyse wurden in Kooperation mit *Immel* DFT-Rechnungen angefertigt, in deren Verlauf Strukturoptimierungen in Bezug auf die Palladium-Bis(sulfoximin)-Komplexe durchgeführt wurden. Durch den Symmetriebruch des  $C_2$ -symmetrischen Bis(sulfoximin)-Palladium(0)-Komplexes durch Anlagerung des Allylfragments kam es zur Bildung von *M*- bzw. *W*-Komplexen, von denen letzterer der stabilere ist ( $\Delta\Delta G = +3.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

---

Unter der Annahme, dass das Nukleophil bevorzugt an der längeren Pd-C-Bindung des Allylfragments angreift, konnten die experimentellen Ergebnisse, die das Katalyseprodukt in der (*R*)-Konfiguration lieferten, durch die theoretischen Berechnungen bestätigt werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass 20 Jahre nach den ersten Synthesebemühungen eine stereoselektive Synthese des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s gelungen ist. Ausgehend von diesem Grundkörper konnte eine Vielzahl an *N*-substituierten Bis(sulfoximin)en synthetisiert werden, die darüber hinaus als Liganden in Übergangsmetall-katalysierten asymmetrischen Reaktionen eingesetzt werden und Katalyseprodukte mit hohen Stereoselektivitäten erbringen können.

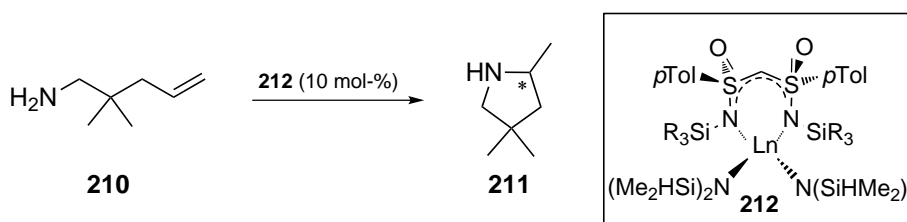
## 5.3 Ausblick

Die strukturelle Ähnlichkeit des *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s **22** mit dem literaturbekannten, achiralen Bis(iminophosphoran) **209** (*N,N*-Koordinations-sphäre, verbrückende Methylengruppe) bietet nun die Möglichkeit, **22** bzw. dessen silylierte Derivate als Liganden in Seltenerdmetall-katalysierten Reaktionen einzusetzen (Abbildung 5.1).



Abbildung 5.1 Vergleich zwischen dem *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22** und dem bekannten achiralen Bis(iminophosphoran) **209**.

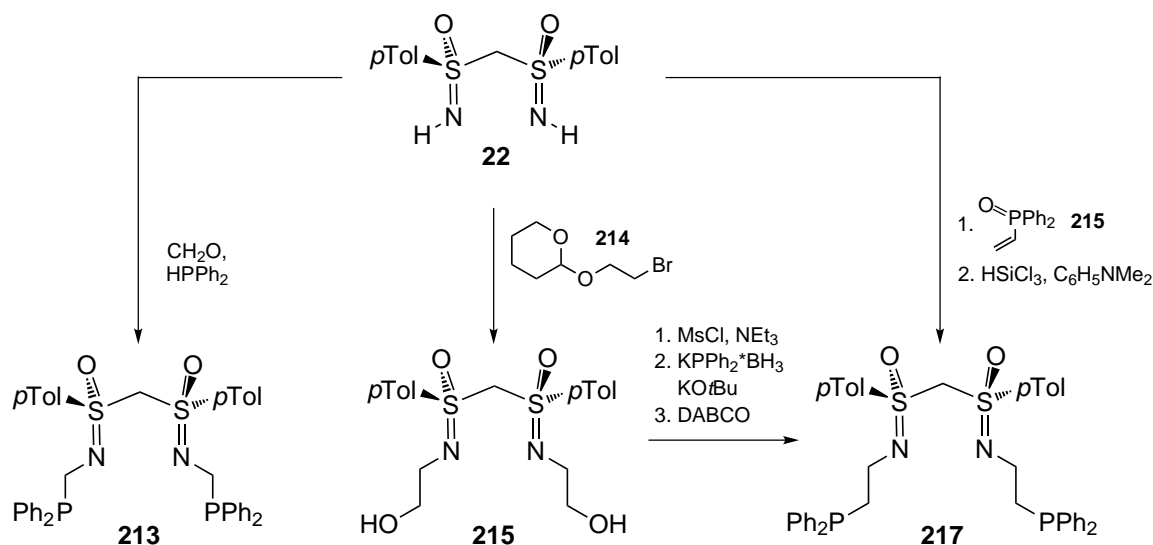
Verbindung **209** repräsentiert einen sehr aktiven Liganden in Seltenerdmetall-katalysierten Hydroaminierungen und liefert die entsprechenden Produkte in nahezu quantitativen Ausbeuten.<sup>[159-163]</sup> Aufgrund der Achiralität des Liganden werden die Produkte allerdings nur in racemischer Form erhalten. Durch die Verwendung von enantiomerenreinem **22** steht nun möglicherweise eine entsprechende stereoselektive Variante zur Verfügung (Schema 5.8).



Schema 5.8 Beispielreaktion für die Anwendung des Seltenerd-Bis(sulfoximin)-Komplexes **212** in asymmetrischen Hydroaminierungsreaktionen.

Um an die in Abschnitt 4.3 diskutierten Palladium-katalysierten allylischen Alkylierungen anzuknüpfen, wäre eine zweite Koordinationsstelle in Form eines Phosphor-Donoratoms hilfreich. Die Versuche zur Darstellung eines Bis(sulfoximin)s mit direkten Stickstoff-Phosphor Bindungen scheiterte bereits bei den ersten Umsetzungen (siehe Abschnitt 3.3.3). Dennoch könnte das Einbringen einer Phosphor-Koordinationsstelle über eine Umsetzung von **22** mit verschiedenen Phosphor-Elektrophilen unter Ausbildung verschiedener Kettenlängen (zwei bzw. drei Methylengruppen) am Iminostickstoff erreicht werden

(Schema 5.9), um so ein erneutes Ligandenscreening für Pd-katalysierte Reaktionen durchführen zu können.



Schema 5.9 Möglicher Synthesewege zur Darstellung diphosphanylierter Bis(sulfoximin)s mit unterschiedlichen Seitenkettenlängen.

Durch die Umsetzung von **22** mit Formaldehyd und Diphenylphosphan könnte ein diphosphanyliertes Bis(sulfoximin) **213** erhalten werden, dessen Phosphor-Phosphor-Koordinationstelle sich in  $\gamma$ -Stellung zum chiralen Schwefelatom befindet.<sup>[164]</sup>

Angeregt durch die von *Gais* vorgestellten Arbeiten an Monosulfoximinen sollte die Synthese des Bis(sulfoximin)s **215** möglich sein.<sup>[165]</sup> Nach Isolierung von **215** sollte anhand der in der Arbeitsgruppe *Reggelin* etablierten Verfahren die Umwandlung in das diphosphanylierte Bis(sulfoximin) **217** kein Problem darstellen. Dieses könnte ebenfalls über die Reaktion von **22** mit dem Vinylphosphanoxid **216** mit anschließender Reduktion des Phosphanoxids zugänglich sein.<sup>[166-167]</sup>

Bis(sulfoximin) **215** könnte darüber hinaus Erkenntnisse über die von *Spohr* gewonnenen Ergebnisse in Hinblick auf die Heterobimetall-Katalyse (siehe Abschnitt 2.4.2, Schema 2.27) liefern. Durch das Fehlen des chiralen Kohlenstoffzentrums könnten nun Vergleiche zwischen diesem neuen Liganden **214** und den von *Spohr* verwendeten Liganden **93** (siehe Schema 2.20, Abschnitt 2.4.2) in Hinblick auf Aktivität und Stereoinduktion gezogen werden, umso einen *mismatched*-Fall bei Liganden **93** zu bestätigen oder zu verneinen.

---

## 6 Experimenteller Teil

---

### 6.1 Allgemeine Arbeitsmethoden

---

**Inerte Arbeitsbedingungen:** Soweit nicht anders erwähnt, wurden Versuche unter Schutzgasatmosphäre in Schlenk-Apparaturen durchgeführt, die mit Hilfe einer Öldrehschieberpumpe der Firma Vakuubrand (Modell RZ 5) evakuiert, durch Erhitzen mit einer Bunsenbrennerflamme von anhaftetem Wasser befreit und nach Abkühlen auf RT mit Argon (Qualität 4.8) geflutet wurden. Die Zugabe von Substanzen erfolgte mittels der Spritzen-/Septentechnik oder unter Argongegenstrom. Bei Tieftemperaturarbeiten wurde ein Ethanol-Bad, das entweder mit Trockeneis ( $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) bzw. mit einem Flex-Eintauchkühler der Fa. Bioblock Scientific gekühlt wurde. Bei kurzweiligen Arbeiten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde ein Eis/Kochsalz-Bad verwendet.

**Wasserfreie Lösungsmittel** (abs.): Diethylether ( $\text{Et}_2\text{O}$ ), Toluol, Tetrahydrofuran (THF) wurden über Natrium/Benzophenon, Dichlormethan (DCM) über Calciumhydrid ( $\text{CaH}_2$ ) und Methanol über Magnesium getrocknet und anschließend unter Schutzgasatmosphäre abdestilliert. *N,N*-Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO) und *N,N*-Dimethylacetamid (DMA) wurden als absolutierte Lösungsmittel von der Fa. Acros erworben (Lagerung unter Schutzgasatmosphäre über Molsieb).

**Entgaste Lösungsmittel:** Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde die literaturbekannte „freeze-pump-thaw“-Technik verwendet.<sup>[168]</sup>

**Eingesetzte Substanzen:** Soweit nicht anders erwähnt, wurden alle käuflichen Substanzen direkt ohne weitere Reinigung eingesetzt.

---

**Dünnschichtchromatographie:** Alle durchgeführten Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Es wurden Kieselgelfertigplatten Polygram-SilG/UV<sub>254</sub> der Fa. Merck verwendet. Die Laufmittelgemische wurden (direkt vorher) frisch angesetzt. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung aufgenommen, zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm) untersucht und anschließend durch Eintauchen in eine 1%ige Kaliumpermanganat gefolgt von Erhitzen mit einem Heißluftfön angefärbt. Überschüssiges Kaliumpermanganat wurde im Wasserbad herausgelöst.

**Flash(säulen-)chromatographie:** Es wurden Glasgeräte der Fa. Glasgerätebau Ochs GmbH verwendet. Die stationäre Phase bestand, wenn nicht anders vermerkt, aus Kieselgel 60 (15-40 µm) der Fa. Merck. Die Trennungen wurden bei einem Druck von 2-3 bar durchgeführt. Vor Beginn der Chromatographie wurde das Kieselgel nacheinander mit Methanol, Essigester und Petrolether gespült. Diese Konditionierung wurde ebenfalls bei Filtrationen von Rohprodukten (Kieselgelfritte) durchgeführt. Das Fließmittel wurde vor jeder Chromatographie frisch angesetzt und ist in Volumenprozent angegeben.

**Metallorganische Verbindungen:** Methyllithium wurde als ~1.6 M Lösung in Et<sub>2</sub>O, *n*-Butyllithium als ~2.5 M Lösung in Hexan verwendet. Die Lösungen wurden vor ihrer Verwendung wie folgt getitert:

In einem Schlenk-Finger wurde unter Schutzgasatmosphäre ca. 1 mmol (156 mg) eingewogen und in 3 mL abs. THF gelöst. Anschließend wurde eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin zugefügt und die gesamte Lösung auf 0 °C abgekühlt. Aus einer tarierten Spritze wurde die metallorganische Lösung bis zum Farbumschlag nach rot titriert. Aus der Differenzwägung wurde die benötigte Menge des metallorganischen Reagenz' ermittelt und nach folgender Formel dessen Titer (T, in g/mmol) bestimmt:

$$T(\text{metallorg. Verb.}) [\text{mmol/g}] = \frac{n(\text{Menthol}) [\text{mmol}]}{m(\text{metallorg. Verb.}) [\text{g}]}$$

---

**Kernresonanz-Spektroskopie (NMR):** DRX 500, ARX 300 und ARC 300 der Fa. Bruker. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich in  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Wenn kein TMS zugesetzt war, wurde auf das jeweilige Signal des eingesetzten Lösungsmittels kalibriert:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.26$  ppm, ( $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.16$  ppm),  $\text{DMSO-d}_6$  ( $\delta_{(\text{CD}_2\text{H})\text{SO}(\text{CD}_3)} = 2.50$  ppm,  $\delta_{(\text{CD}_3)\text{SO}(\text{CD}_3)} = 39.52$  ppm). Zur Kalibrierung der  $^{15}\text{N}$ -NMR-Spektren wurde Nitromethan als externer Standard verwendet. Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren wurden bei 400 bzw. 600 MHz und die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren bei 100 bzw. 125 MHz aufgenommen. Die Lage der  $^{13}\text{C}$ -Signale entnahm man breitbandentkoppelten Spektren, die Zuordnung erfolgte aus den DEPT- und 2D-Spektren (COSY, HSQC, HMBC), die Lage der  $^{15}\text{N}$ -Signale wurde  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -HMBC-Spektren entnommen. Zur Beschreibung der Signalformen wurden folgende Symbole verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breit. Die Kopplungskonstante  $^nJ$  wurde in Hz angegeben, wobei n die Anzahl der Bindungen zwischen den wechselwirkenden Kernen angibt.

Messfrequenz und Lösungsmittel werden den Daten in Klammern vorangestellt. Die Auswertung der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren erfolgte unter Zuhilfenahme der Software WinNuts-NMR, die 2D-Spektren wurden mit Hilfe der Software MestReC (Version 4.8.1.1) ausgewertet.

Die Nummerierung in den Grafiken entspricht nicht den IUPAC-Regeln und dient lediglich der Übersicht.

**Drehwerte** wurden in einem Perkin Elmer Polarimeter Modell 241 Haake-D8 Thermostat bestimmt und sind in  $[\text{mL} \times \text{dm}^{-1} \times \text{g}^{-1}]$  angegeben. Die Messungen erfolgten in 1 dm Küvetten.

**Schmelzpunkte** wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur SG 2000 (HWA Laboratoriumstechnik) bestimmt und sind unkorrigiert.

**Elementaranalysen** wurden an einem C,H,N-Analyseautomaten Vario El III der Firma Elementar durchgeführt.

---

**Massenspektrometrie:** ESI-MS-Spektren wurden mit einem Bruker-Franzen Esquire LC-Massenspektrometer, EI-MS-Spektren mit einem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MAT 95 und hochaufgelöste Spektren mit einem Finnigan GCQ-GC-MS-System aufgenommen.

**IR-Spektroskopie:** IR-Spektren wurden mit einem Spektrometer vom Typ Paragon 1000 PC (Perkin Elmer) bzw. mit einem Gerät des Typs Vector 22 (Bruker) aufgenommen. Die Proben wurden als Film zwischen NaCl-Platten oder als Kaliumbromid-Presslingen (angegeben) präpariert. Intensitäten sind mit s = stark, m = mittel, w = schwach (weak) angegeben.

Die **Nomenklatur** entspricht nicht den IUPAC-Regeln.

**Laborjournalnummern** (CHM-###) sind den Verbindungen bzw. Reaktionen (ensochemlab) zugeordnet. Unter den angegebenen Nummern lassen sich die analytischen Daten finden.



---

## 6.2 Synthese von Edukten und Reagenzien

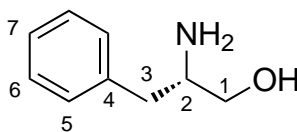
---

### 6.2.1 Synthese des chiralen Aminoalkohols 133

#### 6.2.1.1 Reduktion von Phenylalanin (**135**) zu Phenylalaninol (**136**)

In einem 500 mL Vierhalskolben mit Rückflusskühler, KPG-Rührer und Schliffolive mit Hahn wurden 6.89 g (182 mmol, 2.0 Äquiv.)  $\text{LiAlH}_4$  in 110 mL abs. THF suspendiert. Anschließend wurden bei 0 °C portionsweise 15.0 g (90.8 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Phenylalanin (**135**) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 3 h bei 60 °C unter Reflux gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde die Reaktion durch tropfenweise Zugabe von 14 mL Wasser/THF (1:1) und 1.05 g KOH in 5.95 mL Wasser gequencht. Anschließend wurde erneut für 2 h auf 60 °C erhitzt. Der farblose Niederschlag wurde heiß filtriert und mit 600 mL Ether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man L-Phenylalaninol (**136**) als farblosen Feststoff (12.3 g, 89% Ausbeute, CHM-028).

**136:**



**136**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.01 (s, br, O-H<sub>1</sub>, N-H<sub>2</sub>), 2.52 (dd, 3-H<sub>1</sub>), 2.79 (dd, 3'-H<sub>1</sub>), 3.12 (dddd, 2-H<sub>1</sub>), 3.39 (dd, 1-H<sub>1</sub>), 3.63 (dd, 1'-H<sub>2</sub>), 7.18-7.33 (m, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>1</sub>) ppm.

$^2J_{1,1'} = 10.8$  Hz,  $^3J_{1,2} = 7.2$  Hz,  $^3J_{1',2} = 3.9$  Hz,  $^3J_{2,3} = 8.7$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 5.3$  Hz,  $^2J_{3,3'} = 13.5$  Hz.

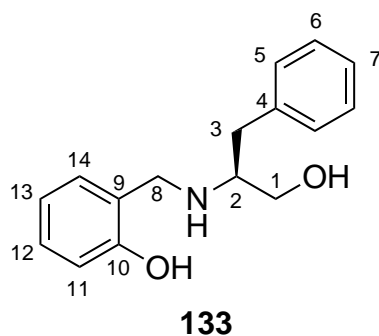
Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[169]</sup>

#### 6.2.1.2 Reduktive Aminierung zu dem chiralen Aminoalkohol 133

In einem 500 mL Dreihalskolben mit Schliffolive wurden 12.2 g (81.0 mmol, 1.0 Äquiv.) L-Phenylalaninol (**136**) unter Schutzgasatmosphäre in 160 mL Ethanol gelöst und mit 9.89 g (81.0 mmol, 8.45 mL, 1.0 Äquiv.) Salicylaldehyd (**137**) versetzt, wobei sich die Reaktionslösung sofort gelb färbte. Nach 14.5 h Rühren bei RT wurden unter Eiskühlung 3.06 g (81.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Natriumborhydrid portionsweise zugefügt. Nach Erwärmen auf RT wurde 8 h gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr detektierbar war, wobei ein farbloser, amorpher Feststoff ausfiel. Die Suspension wurde erneut auf 0 °C gekühlt und

tropfenweise mit 100 mL einer 1 M HCl-Lösung versetzt. Nach Neutralisation mit einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 60 mL EE und 40 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige zweimal mit je 30 mL EE extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde anschließend aus *n*-Pentan auskristallisiert. Man erhielt den Aminoalkohol **133** als farblosen Feststoff (11.7 g, 45% Ausbeute, CHM-029).

**133:**



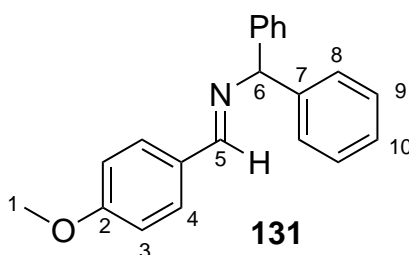
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.81 (dd, 3-H<sub>1</sub>), 2.90 (dd, 3'-H<sub>1</sub>), 2.93-3.02 (m, 2-H<sub>1</sub>), 3.54 (dd, 1-H<sub>1</sub>), 3.73 (dd, 1'-H<sub>1</sub>), 4.01 (s, 8-H<sub>2</sub>), 4.73 (s, br, O-H<sub>2</sub>), 6.77 (td, 13-H<sub>1</sub>), 6.82 (dd, 11-H<sub>1</sub>), 6.96 (d, br, 12-H<sub>1</sub>), 7.13-7.33 (m, 5-H<sub>2</sub>, 6-H<sub>2</sub>, 7-H<sub>1</sub>, 14-H<sub>1</sub>) ppm.  
 $^2J_{1,1'} = 11.0$  Hz,  $^3J_{1,2} = 4.9$  Hz,  $^3J_{1',2} = 3.9$  Hz,  $^3J_{2,3} = 7.4$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 6.2$  Hz,  $^2J_{3,3'} = 13.4$  Hz,  $^3J_{11,12} = 8.1$  Hz,  $^4J_{11,13} = 1.1$  Hz,  $^3J_{12,13} = ^3J_{13,14} = 7.4$  Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[170]</sup>

### 6.2.2 Synthese des *N*-geschützten Imins 131

In einem 1 L Dreihalkolben mit Schliffolive wurden 68.1 g (500 mmol, 60.8 mL, 1.0 Äquiv.) Ansaldehyd (**130**) in 500 mL DCM gelöst und mit 91.6 g (500 mmol, 86.1 mL, 1.0 Äquiv.) Benzhydrylamin (**134**) versetzt. Anschließend wurden 260 g (2.16 mol, 4.3 Äquiv.) MgSO<sub>4</sub> zugegeben und 48 h bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde das MgSO<sub>4</sub> abgefrittet und mit DCM gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde das Produkt aus Toluol auskristallisiert. Man erhielt das geschützte Imin **131** als farblosen Feststoff (141 g, 93% Ausbeute, CHM-031).

**131:**



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K): δ = 3.82 (s, 1-H<sub>3</sub>), 5.55 (s, 6-H<sub>1</sub>), 6.91 (d, 3-H<sub>2</sub>), 7.18-7.24 (m, 10-H<sub>2</sub>), 7.27-7.33 (m, 9-H<sub>4</sub>), 7.37-7.41 (m, 8-H<sub>4</sub>), 7.77 (d, 4-H<sub>2</sub>), 8.34 (s, 5-H<sub>1</sub>) ppm.

$$^3J_{3,4} = 8.8 \text{ Hz.}$$

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[171]</sup>

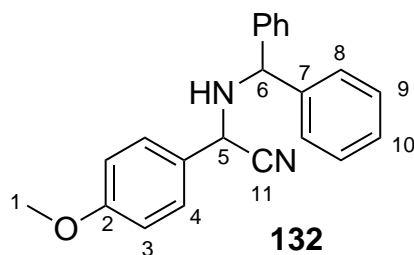
---

### 6.3 Versuche zur asymmetrischen Strecker-Reaktion zur Darstellung der unnatürlichen Aminosäure 19

---

In einem ausgeheiztem Schlenkfinger wurden 0.1 Äquiv. des Aminoalkohols **133** in 1.5 mL/mmol abs. Toluol gelöst und mit 0.1 Äquiv.  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  versetzt. Dabei klarte die Reaktionslösung auf. Nach 10 min wurden 1.0 Äquiv. *iso*-Propanol zugegeben und auf die angegebene Temperatur gekühlt. Nach Zugabe von 1.0 Äquiv. des geschützten Imins **131** wurden 10.0 Äquiv. TMS-CN auf einmal hinzugefügt und für die angegebene Zeit gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und der Enantiomerenüberschuss des Produkts **132** mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 1.0 Äquiv. (+)-CSA als Shift-Reagenz bestimmt. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 3.1 wiedergegeben.

**132:**



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.09 (d, br, N-H<sub>1</sub>), 3.81 (s, 1-H<sub>3</sub>), 4.53 (d, 5-H<sub>1</sub>), 5.22 (s, br, 6-H<sub>1</sub>), 6.92 (d, 3-H<sub>2</sub>), 7.16-7.45 (m, 8-H<sub>4</sub>, 9-H<sub>4</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 7.55 (d, 4-H<sub>2</sub>) ppm.

$^3J_{3,4}$  = 8.7 Hz,  $^3J_{5,\text{NH}}$  = 11.9 Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[141]</sup>

---

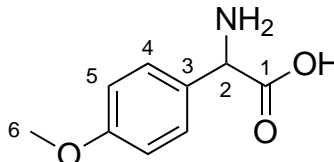
## 6.4 Versuche zur Darstellung des enantiomerenreinen geminalen *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s über eine Racematspaltung

---

### 6.4.1 Synthese der unnatürlichen Aminosäure *rac*-19 über eine Strecker-Synthese

In einer 1L-Schraubverschlussflasche mit großem Magnetrührfisch wurden 88.3 g (1.36 mmol, 1.1 Äquiv.) Kaliumcyanid, 72.5 g (1.36 mmol, 1.1 Äquiv.) Ammoniumchlorid, 200 mL konz. Ammoniak, 150 mL Methanol und 200 mL Wasser vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 168 g (1.23 mmol, 150 mL, 1.0 Äquiv.) *para*-Methoxybenzaldehyd (**130**) innerhalb von 20 min getropft. Nach Erwärmen auf RT wurde 14 h gerührt. Dabei bildete sich ein voluminöser, gelber Niederschlag, der abfiltriert und in 500 mL HCL/Essigsäure gelöst wurde. Nach 3.5 h Rühren unter Reflux wurde auf RT abgekühlt und die Reaktionslösung unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak neutralisiert. Der sich dabei bildende leicht rötliche Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 124 g (56% Ausbeute, CHM-102) der Aminosäure *rac*-19.

*rac*-19:



*rac*-19

<sup>1</sup>H-NMR (0.1 M NaOD, 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 3.43 (s, 6-H<sub>3</sub>), 3.93 (s, 2-H<sub>1</sub>), 6.60 (d, 5-H<sub>2</sub>), 6.95 (d, 4-H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 8.9 Hz.

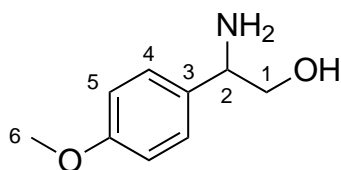
Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[172]</sup>

### 6.4.2 Reduktion von *rac*-19 zum Aminoalkohol *rac*-138

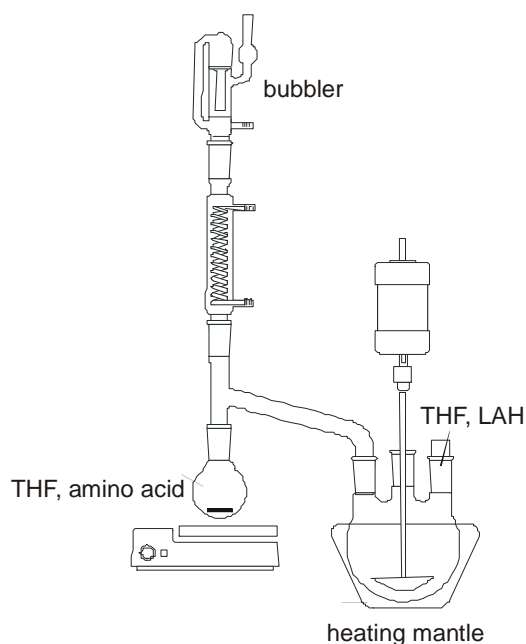
In dem 2L-Dreihalskolben (siehe Abb. rechts) wurden 38.6 g (1.02 mmol, 1.8 Äquiv.) LiAlH<sub>4</sub> in 850 mL THF suspendiert. Der Vorlagekolben wurde mit 102 g (565 mmol, 1.0 Äquiv.) der Aminosäure *rac*-19 befüllt. Anschließend wurde mit Hilfe eines Heizpilzes zum Reflux erwärmt, wobei die Aminosäure in kleinen Portionen über die Brücke in den Reaktionskolben überführt wurde. Nach beendeter Zugabe wurde die Brücke abgenommen und 3.5 h unter

Reflux gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und die Reaktionslösung nacheinander mit 78 mL THF/Wasser (1:1) und 5.78 g KOH in 33 mL Wasser versetzt. Die graue Suspension wurde 1 h unter Reflux gerührt und der sich bildende Niederschlag wurde heiß abgefrittet. Das Filtrat wurde unter Vakuum vom Lösungsmittel befreit und man erhielt den Aminoalkohol *rac*-**138** als farbloses Öl (84.4 g, 89% Ausbeute, CHM-103).

*rac*-**138**:



*rac*-**138**



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K): δ = 3.52 (dd, 1-H<sub>1</sub>), 3.70 (dd, 1'-H<sub>1</sub>), 3.80 (s, 6-H<sub>3</sub>), 4.00 (dd, 2-H<sub>1</sub>), 6.89 (d, 4-H<sub>2</sub>), 7.25 (d, 5-H<sub>2</sub>) ppm.

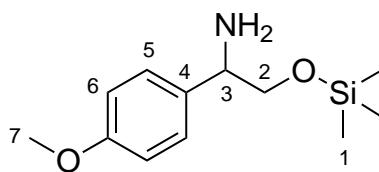
<sup>2</sup>J<sub>1,1'</sub> = 10.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>1',2</sub> = 4.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.0 Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[173]</sup>

#### 6.4.3 Silylierung der Hydroxygruppe von *rac*-**138** unter Verwendung von TMS-Cl zum OTMS-geschützten Aminoalkohol *rac*-**126**

In einem 2L-Dreihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter, Schliffolive mit Hahn und Innenthermometer wurden unter Schutzgasatmosphäre 84.4 g (505 mmol, 1.0 Äquiv.) des Aminoalkohols *rac*-**138** in 600 mL abs. DCM gelöst und mit 73.8 g (1.01 mmol, 110 mL, 2.0 Äquiv.) Ethyldimethylamin versetzt. Nach Kühlen auf 0 °C wurden tropfenweise 82.2 g (757 mmol, 96.0 mL 1.5 Äquiv.) frisch destilliertes TMS-Cl in 145 abs. DCM zugegeben. Nach 10 min bei 0 °C wird auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz mittels DC-Kontrolle detektierbar war, wurde die Reaktionslösung auf 1 L Eiswasser gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 200 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand destillativ aufgereinigt (Sdp: 119 °C, 0.01 mbar). Man erhielt den TMS-geschützten Aminoalkohol *rac*-**126** als farbloses Öl (106 g, 88% Ausbeute, CHM-104).

*rac*-**126**:



*rac*-**126**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.10 (s, 1-H<sub>6</sub>), 1.67 (s, br, N-H<sub>2</sub>), 3.44 (dd, 2-H<sub>1</sub>), 3.65 (dd, 2'-H<sub>1</sub>), 3.80 (s, 7-H<sub>3</sub>), 4.03 (dd, 3-H<sub>1</sub>), 6.87 (d, 5-H<sub>2</sub>), 7.29 (d, 6-H<sub>2</sub>) ppm.

$^2J_{2,2'} = 9.8$  Hz,  $^3J_{2,3} = 8.7$  Hz,  $^3J_{2',3} = 4.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = 8.6$  Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

#### 6.4.4 Sulfinylierung von *rac*-**126** und anschließende TMS-Entschützung zu den beiden diastereomeren Sulfinamiden *rac*-**127** und *epi-rac*-**127**

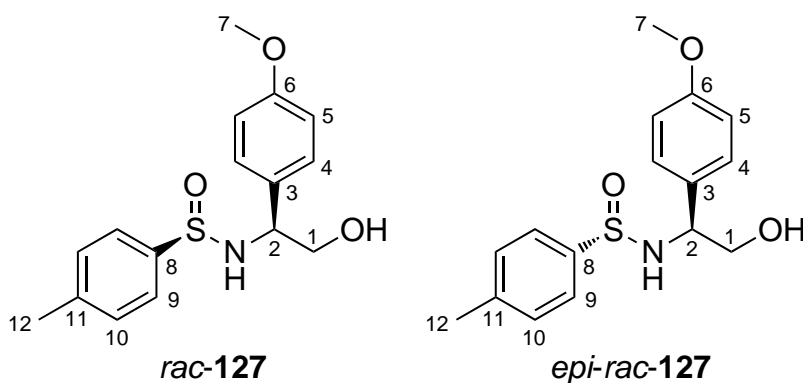
**Herstellung des *para*-Tolylsulfinsäurechlorids:** In einem 500 mL Schlenkkolben wurden 84.2 g (708 mmol, 51.6 mL, 1.6 Äquiv.) frisch destilliertes Thionylchlorid vorgelegt und dieses bei 0 °C portionsweise mit 86.7 g (486 mmol, 1.1 Äquiv.) *para*-Tolylsulfinsäurenatriumsalz versetzt. Nach der Hälfte der Zugabe wurden 100 mL abs. DCM zugegeben. Nach einem weiteren Viertel Natriumsalz wurden noch einmal 75 mL abs. DCM hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde auf RT erwärmt und 2 h gerührt. Anschließend wurde eine Brücke, die mit einem mit KOH-Plätzchen gefüllten 500 mL Rundkolben versehen war, aufgesetzt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Hochvakuum entfernt. Anschließend wurde der nun gelartige Rückstand mit 50 mL abs. DCM versetzt. Das Lösungsmittel wurde erneut im Hochvakuum entfernt. Diese Prozedur wurde dreimal wiederholt bis schließlich kein Thionylchlorid mehr in der Reaktionsmischung vorhanden war.

In einem 1L Vierhalskolben, der mit einem Tropftrichter, Schliffolive mit Hahn und Innenthermometer versehen war, wurde der OTMS-geschützte Aminoalkohol *rac*-**126** in 100 mL abs. DCM gelöst und mit 64.7 g (884 mmol, 95.8 mL, 2.0 Äquiv.) Dimethylethylamin versetzt. Nach Kühlen auf -78 °C wurde zuvor hergestellte *para*-Tolylsulfinsäurechlorid (gelöst in 25 mL abs. DCM) so zugetropft, dass die Innentemperatur -55 °C nicht überstieg. Nach 60 min Rühren bei -78 °C wurde auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die gelblich trübe Reaktionsmischung auf 200 mL Eiswasser gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige zweimal mit je 150 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 250 mL einer ges.

NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Der Rückstand (185 g) wurde in 300 mL wasserfreiem Methanol gelöst und mit 67.2 g (486 mmol, 1.1 Äquiv.) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt. Das Lösungsmittel wurde langsam über Nacht am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 800 mL Ether/Wasser (1:1) aufgenommen, die Phasen wurden getrennt und die wässrige zweimal mit je 200 mL Ether extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 136 g (100% Ausbeute, CHM-106) eines bräunlichen Öls, das ohne weitere Aufreinigung in die nachfolgende Cyclisierung eingesetzt wurde.

*rac*-**127** und *epi-rac*-**127**:



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, , 300 K, beide Isomere): δ = 2.40, 2.41 (2 x d, 2 x 12-H<sub>3</sub>), 3.62-3.72 (m, 2 x 1-H<sub>2</sub>), 3.78, 3.81 (2 x s, 2 x 7-H<sub>3</sub>), 4.11, 4.60 (dd, ddd, 2 x 2-H<sub>2</sub>), 4.66, 4.91 (2 x d, br, 2 x N-H<sub>1</sub>), 6.80, 6.91, 6.99 (3 x d, 3 x H<sub>2</sub>, arom.), 7.28-7.32 (m, 3 x H<sub>2</sub>, arom.), 7.53, 7.61 (2 x d, 2 x H<sub>2</sub>, arom.) ppm.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

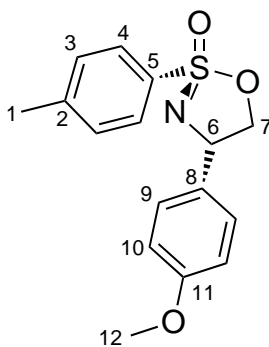
#### 6.4.5 Diastereoselektive Cyclisierung von *rac*-**127** zu dem Sulfonimidat *rac*-**20**

In einem 4L Vierhalskolben mit KPG-Rührer, 2 Tropftrichtern (aufgesetzt auf einem Y-Stück), Schliffolive mit Hahn und Innenthermometer wurden 135 g (442 mmol, 1.0 Äquiv.) der beiden Sulfinamide *rac*-**127** und *epi-rac*-**127** in 1.27 L wasserfreiem THF gelöst und mit 57.9 g (486 mmol, 1.1 Äquiv.) fein gemörsertem KBr und 2.34 g (8.84 mmol, 0.02 Äquiv.) 18-K-6 versetzt. Nach 30 min bei RT wurde auf -20 °C gekühlt, abgedunkelt und noch einmal 20 min gerührt. Anschließend wurden 52.8 g (486 mmol, 1.1 Äquiv.) *tert*-Butylhypochlorid so zugetropft, dass die Innentemperatur nicht über -10 °C anstieg. Nach beendeter Zugabe wurde 50 min bei -20 °C gerührt und anschließend bei -27 °C wurden 64.7 g (884 mmol,



2.0 Äquiv.) Dimethylethylamin so zugetropft, dass die Innentemperatur konstant bei -27 °C gehalten wurde (Abweichung max.  $\pm 1$  °C). Dabei trübte sich die Lösung. Nach 1 h konnte anhand von DC-Kontrolle vollständiger Umsatz detektiert werden. Die Lösung wurde mit 400 mL einer ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, auf RT erwärmt und die Phasen wurden getrennt. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 300 mL Ether wurden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Man erhielt das Rohprodukt als gelbliches Öl in einem Diastereomerenverhältnis von 8:1 zugunsten des *like*-Produkts. Die Trennung der beiden Diastereomere erfolgte über Kristallisation aus MTBE/*n*-Hexan und es konnten 80.4 g (60% Ausbeute, CHM-109) des *like*-Produkts **rac-20** als farbloser Feststoff isoliert werden.

**rac-20:**



**rac-20**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.46 (s, 1-H<sub>3</sub>), 3.83 (s, 12-H<sub>3</sub>), 3.92 (dd, 7-H<sub>1</sub>), 4.90 (dd, 7'-H<sub>1</sub>), 5.43 (dd, 6-H<sub>1</sub>), 6.94 (d, 10-H<sub>2</sub>), 7.34 (d, 3-H<sub>2</sub>), 7.40 (d, 9-H<sub>2</sub>), 7.92 (d, 4-H<sub>1</sub>) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.5$  Hz,  $^3J_{6,7} = 9.2$  Hz,  $^3J_{6,7'} = 6.2$  Hz,  $^2J_{7,7'} = 7.7$  Hz,  $^3J_{9,10} = 8.9$  Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

#### 6.4.6 Synthese des Bis(sulfoximin)s **rac-128**

Zu einer Lösung aus 15.0 g (49.4 mmol, 1.0 Äquiv.) des zyklischen Sulfonimidats **rac-20** in 250 mL abs. THF wurden bei -78 °C unter Schutzgasatmosphäre 79.1 mmol Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 1.6 Äquiv.) innerhalb von 15 Min. zugegeben und die gesamte Reaktionslösung anschließend 30 min bei 0 °C gerührt.

Währenddessen wurden 23.9 g (148 mmol, 3.0 Äquiv.) HMDS in 150 mL abs. THF gelöst und bei -78 °C mit 124 mmol (2.5 M in Hexan, 2.5 Äquiv.) *n*-BuLi tropfenweise versetzt. Anschließend wurde 15 min bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und 15 min bei RT gerührt.

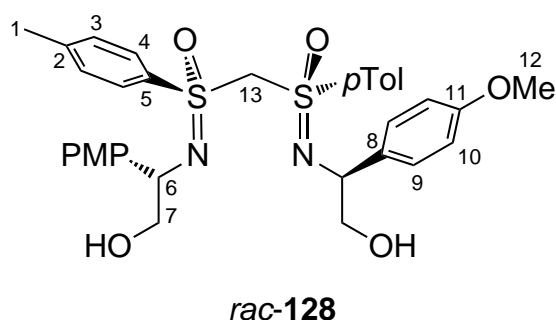
Die hergestellte LiHMDS-Lösung wurde zu der gelblichen Lösung des Methylsulfoximins innerhalb von 30 Min. bei -78 °C zugetropft und 1 h bei RT gerührt.

Im Akzeptorkolben der Inversapparatur (siehe Abb. rechts) wurden 14.3 g (47.0 mmol, 0.95 Äquiv.) des Sulfonimidats *rac*-**21** in 250 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Das zuvor deprotonierte Methylsulfoximin wurde aus dem Schlenkkolben mit Hilfe von Argon-Überdruck in die Wendel der Inversapparatur überführt und innerhalb von 40 min bei -70 °C zu dem gelösten Sulfonimidat *rac*-**21** getropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei -78 °C wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt.



Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Lösung mit 400 mL Wasser versetzt und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 150 mL Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 300 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck erhielt man ein gelbes Öl als Rohprodukt mit einem Diastereomerenverhältnis von 10.6:1 zugunsten des C<sub>2</sub>-symmetrischen Bis(sulfoximin)s *rac*-**128**. Das gewünschte Produkt *rac*-**128** wurde aus MTBE/*n*-Hexan auskristallisiert und als farbloser Feststoff (20.0 g, 64% Ausbeute, CHM-110) erhalten.

*rac*-**128**:



*rac*-**128**

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, 300 K): δ = 2.44 (s, 1-H<sub>6</sub>), 2.63 (dd, O-H<sub>2</sub>), 3.44-3.60 (m, 7-H<sub>4</sub>), 3.82 (s, 12-H<sub>6</sub>), 4.38 (dd, 6-H<sub>2</sub>), 4.47 (s, 13-H<sub>2</sub>), 6.85 (d, 10-H<sub>4</sub>), 7.21-7.24 (m, 3-H<sub>4</sub>, 9-H<sub>4</sub>), 7.69 (d, 4-H<sub>4</sub>) ppm.

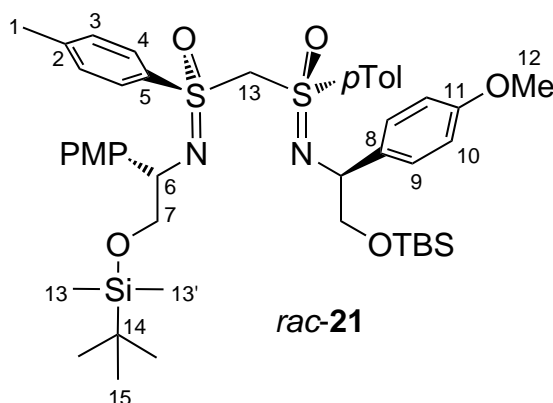
<sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 8.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7'</sub> = 4.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7,OH</sub> = 4.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>7',OH</sub> = 9.3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 8.7 Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

#### 6.4.7 Silylierung der beiden Hydroxygruppen von *rac*-128 unter Verwendung von TBS-Cl zum OTBS-geschütztem Bis(sulfoximin) *rac*-21

In einem 500 mL Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 18.4 g (29.6 mmol, 1.0 Äquiv.) des geminale Bis(sulfoximin)s *rac*-128 in 148 mL abs. DCM gelöst und mit 181 mg (1.48 mmol, 0.05 Äquiv.) DMAP und 8.65 g (118 mmol, 12.9 mL, 4.0 Äquiv.) Dimethylethylamin versetzt. Anschließend wurden 13.4 g (88.7 mmol, 3.0 Äquiv.) TBS-Cl (gelöst in 89 mL abs. DCM) zugetropft. Die gesamte Reaktionsmischung wurde 20 h bei RT gerührt. Nachdem vollständiger Umsatz detektierbar war, wurde die leicht trübe Lösung auf 200 mL Wasser gegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige zweimal mit je 100 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Man erhielt das gewünschte Produkt *rac*-21 als ein gelbliches Öl (23.4 g, 93% Ausbeute, CHM-111), das ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden oxidativen Spaltung eingesetzt wurde.

*rac*-21:



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ = -0.19 (s, 13-H<sub>6</sub>), -0.17 (s, 13'-H<sub>6</sub>), 0.77 (s, 15-H<sub>18</sub>), 2.43 (s, 1-H<sub>6</sub>), 3.48 (dd, 7-H<sub>2</sub>), 3.63 (dd, 7'-H<sub>2</sub>), 3.80 (s, 12-H<sub>6</sub>), 4.17 (t, br, 6-H<sub>2</sub>), 4.38 (s, 13-H<sub>2</sub>), 6.79 (d, 10-H<sub>4</sub>), 7.17 (d, 9-H<sub>4</sub>), 7.24 (d, 3-H<sub>4</sub>), 7.72 (d, 4-H<sub>4</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7</sub> = 7.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6,7'</sub> = 6.4 Hz, <sup>2</sup>J<sub>7,7'</sub> = 9.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>9,10</sub> = 8.7 Hz.

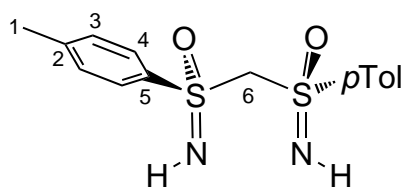
Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

#### 6.4.8 DDQ-vermittelte oxidative Spaltung von *rac*-68 zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) *rac*-22

In einem 500 mL Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 5.84 g (6.85 mmol, 1.0 Äquiv.) des OTBS-geschützten Bis(sulfoximin)s *rac*-21 in 78 mL entgastem und abs. DCM gelöst und bei -15 °C mit 3.42 g (15.1 mmol, 2.2 Äquiv.) DDQ versetzt. Nach 5 min

färbte sich die Reaktionslösung dunkelblau. Nach 20 min wurden 154 mL entgaste, halbkonz. HCl-Lösung zugegeben. Dabei entstand ein leicht gelblicher Niederschlag. Nach einer Reaktionszeit von 15 h bei RT wurde der sehr voluminöse Niederschlag über eine mit Celite befüllte Fritte abgetrennt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische dreimal mit je 150 mL einer halbkonz. HCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit  $K_2CO_3$  neutralisiert und dreimal mit je 250 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt wurde aus Toluol auskristallisiert und man erhielt das *N*-unsubstituierten geminale Bis(sulfoximin) *rac*-**22** als farblosen kristallinen Feststoff (1.23 g, 56% Ausbeute, CHM-065).

*rac*-**22**:



$^1\text{H-NMR}$  ( $CDCl_3$ , 300 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.44 (s, 1- $H_6$ ), 4.13 (s, br, N- $H_2$ ), 4.52 (s, 6- $H_2$ ), 7.33 (d, 3- $H_4$ ), 7.91 (d, 4- $H_4$ ) ppm.

$^3J_{3,4}$  = 8.2 Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $CDCl_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 21.51 (C-1), 77.00 (C-6), 128.89 (C-4), 129.92 (C-3), 136.13 (C-2), 145.41 (C-5) ppm.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[39]</sup>

---

#### 6.4.9 Versuche zur Racematspaltung von *rac*-**22** mit Hilfe von (+)-CSA

In einem Schlenkfinger wurden unter Schutzgasatmosphäre 400 mg (1.24 mmol, 1.0 Äquiv.) des „freien“ Bis(sulfoximin)s *rac*-**22** in der Siedehitze in 4.6 mL Aceton gelöst. Zu dieser heißen Lösung wurden innerhalb von sechs Minuten 141 mg (0.61  $\mu$ mol, 0.49 Äquiv., gelöst in 1.2 mL Aceton) (+)-CSA zugegeben und nach Beendigung des Heizvorganges wurde die Lösung 12 h bei RT gerührt, wobei ein farbloser kristalliner Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet (267 mg, 39% Ausbeute).

Um das Bis(sulfoximin) **22** wieder freizusetzen, wurde der Feststoff in 20 mL DCM suspendiert und mit 20 mL einer 2.5%igen NaOH-Lösung geschüttelt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit je 20 mL DCM extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 144 mg des Bis(sulfoximin)s **22** (93%, CHM-072), dessen Enantiomerenüberschuss mittels GC an chiraler Phase bestimmt wurde (Gamma-Dexsa Resteck, isotherm: 200 °C, Injektor: 280 °C, Detektor: 280 °C, 1 mL/min,  $t_1$  = 20.75 min,  $t_2$  = 21.54 min).

---

## 6.5 Stereoselektive Synthese des geminalen *N*-unsubstituierten Bis(sulfoximin)s **22** über die Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung

---

### 6.5.1 Synthese des geminalen Bis(sulfoximin)s **16**

Zu einer Lösung aus 10.0 g (41.8 mmol, 1.0 Äquiv.) des zyklischen Sulfonimidats **17** in 200 mL abs. THF wurden bei -78 °C unter Schutzgasatmosphäre 66.9 mmol Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 1.6 Äquiv.) innerhalb von 15 min zugegeben und die gesamte Reaktionslösung anschließend 30 min bei 0 °C gerührt.

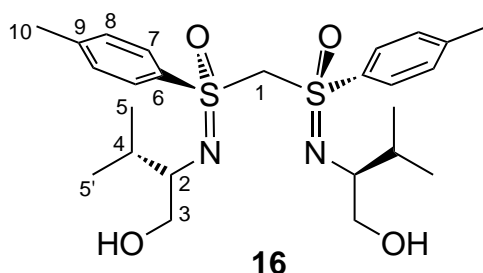
Währenddessen wurden 20.2 g (125 mmol, 3.0 Äquiv.) HMDS in 125 mL abs. THF gelöst und bei -78 °C mit 104 mmol (2.5 M in Hexan, 2.5 Äquiv.) *n*-BuLi tropfenweise versetzt. Anschließend wurde 15 min bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und 15 min bei RT gerührt.

Die hergestellte LiHMDS-Lösung wurde zu der gelblichen Lösung des Methylsulfoximins innerhalb von 30 Min. bei -78 °C zugetropft und 1 h bei RT gerührt.

Im Akzeptorkolben der Inversapparatur wurden 9.50 g (39.7 mmol, 0.95 Äquiv.) des Sulfonimidats **17** in 200 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Das zuvor deprotonierte Methylsulfoximin wurde aus dem Schlenkkolben mit Hilfe von Argon-Überdruck in die Wendel der Inversapparatur überführt und innerhalb von 40 min bei -70 °C zu dem gelösten Sulfonimidat **17** getropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei -78 °C wurde auf RT erwärmt und über Nacht gerührt.

Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wurde die Lösung mit 300 mL Wasser versetzt und die beiden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 150 mL Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 300 mL einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck erhielt man ein gelbes Öl als Rohprodukt. Das Bis(sulfoximin) **16** wurde aus MTBE/*n*-Hexan auskristallisiert und als farbloser Feststoff (19.6 g, 95% Ausbeute, CHM-243) erhalten.

16:



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.94 (d, 5-H<sub>6</sub>), 0.96 (d, 5'-H<sub>6</sub>), 1.75-1.85 (m, 4-H<sub>2</sub>), 2.41 (s, 10-H<sub>6</sub>), 2.94 (s, br, O-H<sub>2</sub>), 3.20-3.24 (m, 2-H<sub>2</sub>), 3.45 (dd, 3-H<sub>2</sub>), 3.57 (d, br, 3'-H<sub>2</sub>), 4.85 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.23 (d, 8-H<sub>4</sub>), 7.74 (d, 7-H<sub>4</sub>) ppm.

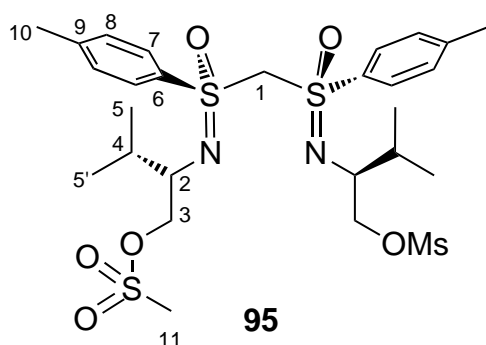
$^3J_{2,3}$  = 8.4 Hz,  $^2J_{3,3'}$  = 11.0 Hz,  $^3J_{4,5}$  = 6.8 Hz,  $^3J_{4,5'}$  = 6.9 Hz,  $^3J_{7,8}$  = 8.4 Hz.

Die restlichen analytischen Daten entsprachen denen der Literatur.<sup>[32]</sup>

### 6.5.2 Mesylierung des Bis(sulfoximin)s **16** zu dem dimesylierten Bis(sulfoximin) **95**

In einem 100 mL Schlenkkolben wurde unter Schutzgasatmosphäre 1.00 g (2.02 mmol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **16** in 30 mL abs. DCM gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser gelblichen Lösung wurden 1.02 g (10.1 mmol, 1.41 mL, 5.0 Äquiv.) Triethylamin zugefügt und die gesamte Reaktionsmischung wurde für 3.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurden 695 mg (6.06 mmol, 469  $\mu$ L, 3.0 Äquiv.) Methansulfonsäurechlorid in einer Portion zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 30 min konnte anhand von dünnschichtchromatographischen Kontrollen kein Edukt mehr detektiert werden. Die Lösung wurde in 100 mL Wasser/Eis gegossen und die Phasen wurden getrennt. Nach dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 30 mL DCM wurden die vereinigten organischen Phasen mit 150 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man 1.37 g (99% Ausbeute) das Produkt **95** als gelben Schaum. Dieser wurde in den jeweiligen nachfolgenden Halogenierungen ohne weitere Aufreinigung eingesetzt (CHM-305).

95:



$R_F = 0.65$  (PE/EE 1:5).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta = 0.91$  (d, 5- $\text{H}_6$ ), 0.97 (d, 5'- $\text{H}_6$ ), 1.85-1.94 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 2.42 (s, 10- $\text{H}_6$ ), 2.91 (s, 11- $\text{H}_6$ ), 3.33-3.36 (m, 2- $\text{H}_2$ ), 4.05 (dd, 3- $\text{H}_2$ ), 4.15 (dd, 3'- $\text{H}_2$ ), 4.85 (s, 1- $\text{H}_2$ ), 7.26 (d, br, 8- $\text{H}_4$ ), 7.72 (d, br, 7- $\text{H}_4$ ) ppm.

$^3J_{2,3} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 5.0$  Hz,  $^2J_{3,3'} = 9.9$  Hz,  $^3J_{4,5} = 6.8$  Hz,  $^3J_{4,5'} = 7.0$  Hz,  $^3J_{7,8} = 8.1$  Hz.

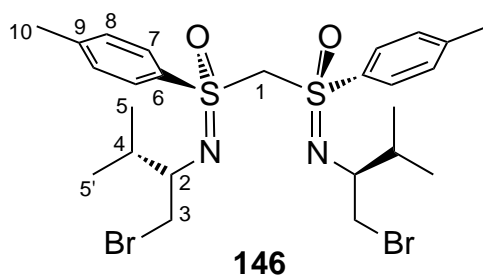
**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 300 K):  $\delta = 17.44$  (C-5), 19.56 (C-5'), 21.56 (C-10), 31.11 (C-4), 37.20 (C-11), 59.19 (C-2), 71.37 (C-1), 72.16 (C-3), 129.29 (C-7), 129.56 (C-8), 135.12 (C-6), 144.29 (C-9) ppm.

### 6.5.3 Bromierung des dimesylierten Bis(sulfoximin)s **95** zu den beiden dibromierten Bis(sulfoximin)en **146** und **151**

Das Rohprodukt aus der unter 6.5.2 beschriebenen Mesylierung (1.37 g, 2.00 mmol) wurde in 30 mL THF und 30 mL einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Br}$ -Lösung gelöst. Nach Erwärmen auf 60 °C wurde 6 h unter Reflux gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen auf RT wurden die Phasen getrennt und die wässrige wurde zweimal mit je 30 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhielt man die beiden Isomere **146** und **151** in einem Verhältnis von 2.6:1. Nach flashchromatographischer Trennung wurden 881 mg **146** (70% Ausbeute) als farbloser Feststoff und 339 mg **151** (27% Ausbeute) als farbloses Öl erhalten (CHM-146).



**146:**



**R<sub>F</sub>** = 0.46 (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -36.3$  (*c* 1.00 in DCM).

**Smp.:** 112-113 °C

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2961 (C-H<sub>aliph</sub>), 1594 (C=C), 1467 (C=C), 1275, 1147 (N=S=O).

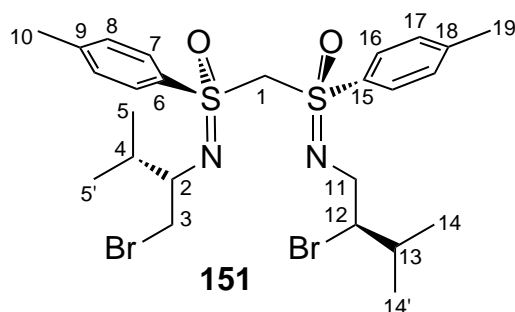
**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.86 (d, 5-H<sub>6</sub>), 0.94 (d, 5'-H<sub>6</sub>), 2.10 (sept-d, 4-H<sub>2</sub>), 2.44 (s, 10-H<sub>6</sub>), 3.22 (td, 2-H<sub>2</sub>), 3.30 (dd, 3-H<sub>2</sub>), 3.32 (dd, 3'-H<sub>2</sub>), 4.78 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.29 (d, br, 8-H<sub>4</sub>), 7.77 (d, br, 7-H<sub>4</sub>) ppm.

$^3J_{2,3} = ^3J_{2,3'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{2,4} = 3.8$  Hz,  $^2J_{3,3'} = 10.1$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{4,5'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{7,8} = 8.2$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 16.07 (C-5), 20.04 (C-5'), 21.61 (C-10), 30.93 (C-4), 36.88 (C-3), 60.73 (C-2), 71.71 (C-1), 129.11 (C-7), 129.59 (C-8), 135.33 (C-6), 144.37 (C-9) ppm.

<b>C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 48.39	H: 5.85	N: 4.51
	Gefunden:	C: 48.42	H: 5.89	N: 4.47

**ESI-MS:** *m/z* (%): 643.2 (100, [M + Na]<sup>+</sup>), 599, (20, [M-*i*Pr+Na]<sup>+</sup>) 541.3 (22, [M-Br]<sup>+</sup>), 459 (22, [M-2xHBr+H]<sup>+</sup>).

**151:**

$R_F = 0.40$  (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -22.1$  ( $c$  1.00 in DCM).

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2964 (C-H<sub>aliph</sub>), 2927 (C-H<sub>aliph</sub>), 1595 (C=C), 1462 (C=C), 1263, 1143 (N=S=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.87 (d, 5-H<sub>3</sub>), 0.88 (d, 14-H<sub>3</sub>), 0.94 (d, 5'-H<sub>3</sub>), 0.99 (d, 14'-H<sub>3</sub>), 2.01-2.07 (m, 13-H<sub>1</sub>), 2.08-2.14 (m, 4-H<sub>1</sub>), 2.44 (s, br, 10-H<sub>3</sub>, 19-H<sub>3</sub>), 3.24 (ddd, 2-H<sub>1</sub>), 3.28-3.34 (m, 3-H<sub>2</sub>, 11-H<sub>1</sub>), 3.37 (dd, 11'-H<sub>1</sub>), 4.05 (ddd, 12-H<sub>1</sub>), 4.74 (d, 1-H<sub>1</sub>), 4.82 (d, 1'-H<sub>1</sub>), 7.29 (d, br, 8-H<sub>2</sub> oder 17-H<sub>2</sub>), 7.30 (d, br, 8-H<sub>2</sub> oder 17-H<sub>2</sub>), 7.74 (d, br, 7-H<sub>2</sub> oder 16-H<sub>2</sub>), 7.79 (d, br, 7-H<sub>2</sub> oder 16-H<sub>2</sub>) ppm.

$^3J_{2,3} = 5.7$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 6.8$  Hz,  $^3J_{2,4} = 3.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = 6.9$  Hz,  $^3J_{4,5'} = 6.8$  Hz,  $^3J_{7,8} = 8.3$  Hz,  $^2J_{11,11'} = 13.1$  Hz,  $^3J_{11,12} = 7.6$  Hz,  $^3J_{11',12} = 6.6$  Hz,  $^3J_{12,13} = 3.2$  Hz,  $^3J_{13,14} = ^3J_{13,14'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{16,17} = 8.3$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 16.16 (C-5), 16.99 (C-14), 20.02 (C-5'), 21.48 (C-14'), 21.62 (C-10, C-19), 30.32 (C-13), 31.01 (C-4), 36.90 (C-3), 48.51 (C-11), 60.74 (C-2), 66.49 (C-12), 72.21 (C-1), 129.16, 129.25 (C-7, C-16), 129.58, 129.76 (C-8, C-17), 134.84, 135.52 (C-6, C-15), 144.39, 144.50 (C-9, C-15) ppm.

<b>C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 48.39	H: 5.85	N: 4.51
	Gefunden:	C: 48.34	H: 5.85	N: 4.38

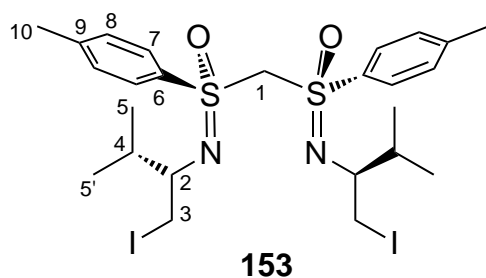
**ESI-MS:**  $m/z$  (%): 643.2 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 563.3 (12, [M-HBr+Na]<sup>+</sup>), 541.3 (7, [M-Br]<sup>+</sup>), 459.4 (6, [M-Br<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>).

---

#### 6.5.4 Iodierung des dimesylierten Bis(sulfoximin)s zu den diiodierten Bis(sulfoximin)en **153**, **154** und **155**

In einem 250 mL Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 2.00 g (4.05 mmol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **17** in 60 mL abs. DCM gelöst und bei 0 °C mit 1.64 g (16.2 mmol, 2.25 mL, 4.0 Äquiv.) Triethylamin versetzt. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wurden 2.82 g (16.2 mmol, 4.0 Äquiv.) Methansulfonsäureanhydrid hinzugefügt. Nach 30 min war außer dem gewünschten Produkt keine weitere Substanz mittels dünnschichtchromato-graphischer Kontrolle detektierbar. Die gelbliche Reaktionslösung wurde auf 50 mL Eis/Wasser gegeben und die Phasen wurden getrennt. Nach zweimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit je 30 mL DCM wurden die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der Rückstand (3.05 g eines gelblichen Schaums) wurde in 200 mL THF gelöst und mit 20 mL einer ges. NH<sub>4</sub>I-Lösung versetzt. Anschließend wurde solange Wasser hinzugefügt, bis eine klare Lösung entstanden war (ca. 40 mL) und auf 60 °C erwärmt. Nach einer Reaktionszeit von 6 h war anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle kein Edukt mehr detektierbar. Nach Abkühlen auf RT wurde die nun braune Lösung mit 40 mL Wasser und 60 mL Ether versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit je 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 mL einer ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (dabei entfärbte sich die organische Phase) und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhielt man ein bräunliches Öl als Rohprodukt, welches flashchromatographisch aufgereinigt wurde. Das gewünschte Produkt **153** wurde als farbloser Feststoff (458 mg, 16% Ausbeute) und die beiden umgelagerte Produkte **154** (1.23 g, 42% Ausbeute) und **155** (966 mg, 33% Ausbeute) als farblose Öle erhalten (CHM-136).

**153:**



**R<sub>F</sub>** = 0.25 (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -43.2^\circ$  (*c* 1.00 in DCM).

**Smp.:** 92.5-94.0 °C

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2958 (s, C-H<sub>aliph</sub>), 2899, 2793 (w), 1595 (w, C=C), 1291, (s, N=S=O), 1250 (s), 1145 (s, N=S=O), 830 (s), 738 (s), 530 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.86 (d, 5-H<sub>6</sub>), 0.91 (d, 5'-H<sub>6</sub>), 2.04 (sep d, 4-H<sub>2</sub>), 2.45 (s, 10-H<sub>6</sub>), 3.01 (ddd, 2-H<sub>2</sub>), 3.13 (dd, 3-H<sub>2</sub>), 3.17 (dd, 3'-H<sub>2</sub>), 4.78 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.30 (d, 8-H<sub>4</sub>), 7.78 (d, 7-H<sub>4</sub>) ppm.

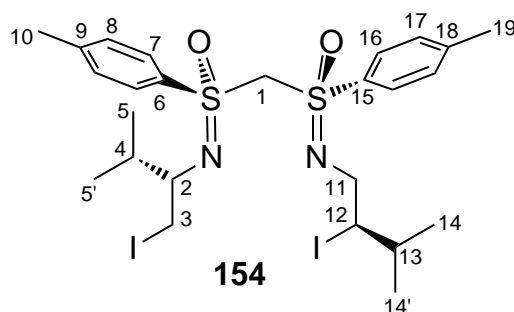
$^3J_{2,3} = 6.9$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 5.4$  Hz,  $^3J_{3,3'} = 9.8$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{4,5'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{7,8} = 7.9$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 13.29 (C-3), 16.34 (C-5), 19.96 (C-5'), 21.64 (C-10), 32.42 (C-4), 60.47 (C-2), 71.80 (C-1), 129.10 (C-8), 129.64 (C-7), 135.38 (C-6), 144.37 (C-9) ppm.

<b>C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 42.02	H: 5.08	N: 3.92
	Gefunden:	C: 42.29	H: 5.10	N: 3.88

**ESI-MS:** *m/z* (%): 737.2 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 609.3 (6, [M-HI+Na]<sup>+</sup>), 459.4 (8, [M-2xHI+H]<sup>+</sup>).

**154:**



$R_F = 0.20$  (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -33.00^\circ$  ( $c$  1.00 in DCM).

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2960, 2925, 2870 (w, C-H<sub>aliph</sub>), 1595 (w, C=C), 1261, (s, N=S=O), 1138 (s, N=S=O), 812 (m).

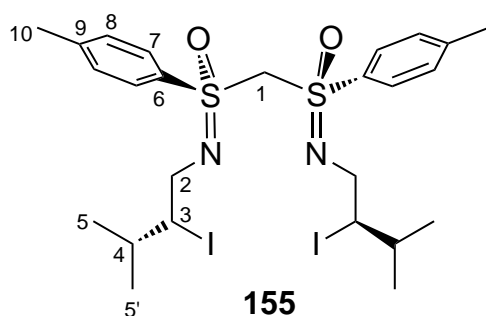
**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.84 (d, 14-H<sub>3</sub>), 0.86 (d, 5-H<sub>3</sub>), 0.92 (d, 5'-H<sub>3</sub>), 0.94 (d, 14'-H<sub>3</sub>), 1.41 (sept d, 13-H<sub>1</sub>), 1.99-2.08 (m, 4-H<sub>1</sub>), 2.44 (s, 10-H<sub>3</sub>, 19-H<sub>3</sub>), 3.02-3.05 (m, 2-H<sub>1</sub>), 3.13 (dd, 3-H<sub>1</sub>), 3.18 (dd, 3'-H<sub>1</sub>), 3.32 (dd, 11-H<sub>1</sub>), 3.47 (dd, 11'-H<sub>1</sub>), 4.21 (ddd, 12-H<sub>1</sub>), 4.73 (d, 1-H<sub>1</sub>), 4.81 (d, 1'-H<sub>1</sub>), 7.29 (d, 8-H<sub>2</sub> oder 17-H<sub>2</sub>), 7.30 (d, 8-H<sub>2</sub> oder 17-H<sub>2</sub>), 7.75 (7-H<sub>2</sub> oder 16-H<sub>2</sub>), 7.80 (7-H<sub>2</sub> oder 16-H<sub>2</sub>) ppm.

$^3J_{2,3} = 7.1$  Hz,  $^3J_{2,3'} = 5.2$  Hz,  $^2J_{3,3'} = 9.7$  Hz,  $^3J_{4,5} = 6.9$  Hz,  $^3J_{4,5'} = 6.6$  Hz,  $^2J_{11,11'} = 13.0$  Hz,  $^3J_{11,12} = 8.3$  Hz,  $^3J_{11',12} = 6.4$  Hz,  $^3J_{12,13} = 3.0$  Hz,  $^3J_{13,14} = 6.1$  Hz,  $^3J_{13,14'} = 6.8$  Hz.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 13.28 (C-3), 16.45 (C-5), 19.29 (C-14), 19.93 (C-14'), 21.62 (C-10, C-19), 23.55 (C-5'), 30.24 (C-13), 32.52 (C-4), 50.23 (C-11), 52.13 (C-12), 60.49 (C-2), 72.36 (C-1), 129.11, 129.25 (C-7, C-16), 129.61, 129.77 (C-8, C-17), 134.96, 135.65 (C-9, C-18), 144.37, 144.49 (C-6, C-15) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (%): 737.2 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 587.43 (3,  $[\text{M}-\text{I}]^+$ ), 459.4 (4,  $[\text{M}-2\text{xHI}+\text{H}]^+$ ).

155:



$R_F = 0.14$  (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -20.82^\circ$  ( $c$  0.25 in DCM).

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2960, 2925, 2870 (w, C-H<sub>aliph</sub>), 1595 (w, C=C), 1261, (s, N=S=O), 1138 (s, N=S=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 0.82 (d, 5-H<sub>6</sub>), 0.93 (d, 5'-H<sub>6</sub>), 1.38 (sep-d, 4-H<sub>2</sub>), 2.44 (s, 10-H<sub>6</sub>), 3.30 (dd, 2-H<sub>2</sub>), 3.35 (dd, 2'-H<sub>2</sub>), 4.17 (ddd, 3-H<sub>2</sub>), 4.77 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.29 (d, br, 8-H<sub>4</sub>), 7.75 (d, br, 7-H<sub>4</sub>) ppm.

$^2J_{2,2'} = 13.0$  Hz,  $^3J_{2,3} = 8.3$  Hz,  $^3J_{2',3} = 6.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 3.0$  Hz,  $^3J_{4,5} = ^3J_{4,5'} = 6.6$  Hz,  $^3J_{7,8} = 8.7$  Hz..

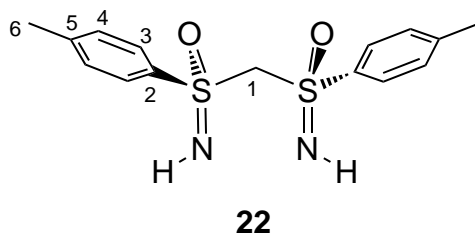
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 19.14 (C-5'), 21.62 (C-10), 23.57 (C-5), 30.07 (C-4), 49.92 (C-2), 51.97 (C-3), 72.10 (C-1), 129.24 (C-7), 129.71 (C-8), 134.82 (C-9), 144.54 (C-6) ppm.

#### 6.5.5 Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung aus dem dibromierten Bis(sulfoximin) **146** zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22**.

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden 10.1 g (155 mmol, 12.0 Äquiv.) Zinkpulver in 12.9 abs. DMF suspendiert und mit 6.88 g (27.1 mmol, 2.1 Äquiv.) Iod bei 0 °C versetzt. Nachdem die rötliche Farbe verschwunden war (ca. 5 Min) wurden 8.00 g (12.9 mmol, 1.0 Äquiv.) des dibromierten Bis(sulfoximin)s **116** (gelöst in 12.9 mL abs. DMF) auf einmal zugesetzt. Die graue Suspension wurde anschließend auf 45 °C erwärmt und für 3h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle

vollständiger Umsatz detektiert werden konnte, wurde das überschüssige Zink über ein Celite-Pad abgetrennt und der Rückstand mit 100 mL DCM gespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der gelbliche ölige Rückstand in 130 mL DCM gelöst. Die organische Phase wurde nacheinander mit 130 mL einer ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 130 mL einer 0.1 M EDTA-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhielt man das Rohprodukt als gelbes Öl. Das geminale Bis(sulfoximin) **22** wurde durch Kristallisation aus Toluol als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (2.45 g, 8.13 mmol, 63% Ausbeute, CHM-245).

**22:**



**R<sub>F</sub>** = 0.32 (PE/EE 1:5, deakt. SiO<sub>2</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -59.1$  (*c* 1.05 in DCM).

**Smp.:** 132-133 °C

**IR:**  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : = 3319, 3256 (s, NH), 2989, 2921 (s, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1595 (w, C=C), 1241, 1142 (s, N=S=O).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.43 (s, 6-H<sub>6</sub>), 4.12 (s, br, N-H<sub>2</sub>), 4.53 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.32 (d, br, 4-H<sub>4</sub>), 7.90 (d, br, 3-H<sub>4</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 21.59 (C-6), 77.00 (C-1), 128.89 (C-3), 129.86 (C-4), 137.18 (C-2), 145.04 (C-5) ppm.

<b>C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 55.87	H: 5.63	N: 8.69
	Gefunden:	C: 55.79	H: 5.57	N: 8.53

**ESI-MS:** *m/z* (%): 345 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

---

### 6.5.6 Zink-induzierte $\beta$ -Eliminierung aus dem isomeren dibromierten Bis(sulfoximin) **151** zum *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin) **22**.

In Analogie zu der unter 6.5.5 beschriebene Synthese wurden 1.60 g (2.58 mmol) des isomeren dibromierten Bis(sulfoximin)s **151** der Zink-induzierten  $\beta$ -Eliminierung unterworfen. Das geminale Bis(sulfoximin) **22** wurde nach einer Reaktionszeit von 16 h in einer Ausbeute von 46% (385 mg) erhalten. Die analytischen Daten stimmten mit denen des Produktes aus Punkt 6.5.5 überein.



---

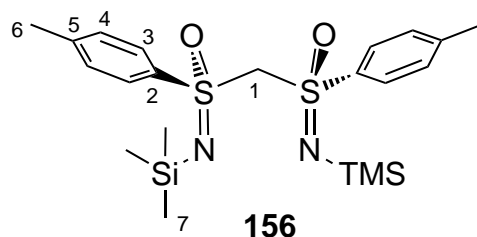
## 6.6 Derivatisierungen des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**

---

### 6.6.1 Silylierung der Iminofunktionen mit Trimethylchlorsilan

In einem ausgeheiztem Schlenkfinger wurden 150 mg (465  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **22** in 3 mL TMS-DMA und 550  $\mu$ L MeCN gelöst. Die gelbliche Lösung wurde 1 h bei RT gerührt. Nachdem anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständiger Umsatz detektiert werden konnte, wurde das Lösungsmittel unter Hochvakuum entfernt. Man erhielt das TMS-geschützte Bis(sulfoximin) **156** als farbloses Öl (215 mg, 461  $\mu$ mol, 99% Ausbeute, CHM-179). Aufgrund der geringen Stabilität wurde auf einer weitere Aufreinigung und Analytik verzichtet.

**156:**



$R_F = 0.68$  (PE/EE 1:5, deakt.  $\text{SiO}_2$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta = 0.01$  (s, 7- $\text{H}_{18}$ ), 2.41 (s, 6- $\text{H}_6$ ), 4.52 (s, 1- $\text{H}_2$ ), 7.22 (d, br, 4- $\text{H}_4$ ), 7.66 (d, br, 3- $\text{H}_4$ ) ppm.

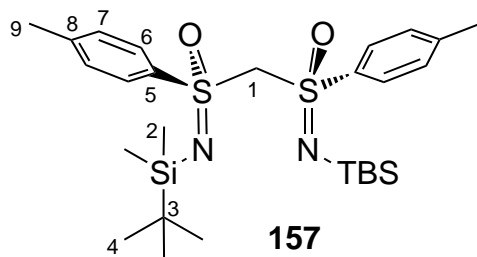
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 300 K):  $\delta = 2.25$  (C-7), 21.49 (C-6), 80.33 (C-1), 128.48 (C-3), 129.27 (C-4), 140.20 (C-5), 143.32 (C-2) ppm.

### 6.6.2 Silylierung der Iminofunktionen mit *tert*-Butyl-dimethylchlorsilan

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Schutzgas 150 mg (465  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **22** und eine Spatelspitze DMAP vorgelegt und in 4 mL abs. DCM gelöst. Anschließend wurden nacheinander 306 mg (4.19 mmol, 454  $\mu$ L, 9.0 Äquiv.) Dimethylethylamin und 561 mg (3.72 mmol, 8.0 Äquiv.) TBS-Cl (gelöst in 4 mL abs. DCM) zugegeben und die gesamte Reaktionsmischung wurde bei RT über Nacht gerührt. Anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle konnte am nächsten Morgen voll-ständiger

Umsatz detektiert werden. Die Reaktionslösung wurde mit 10 mL Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Man erhielt 467 mg eines leicht gelblichen Öls als Rohprodukt. Nach flashchromatographischer Reinigung erhielt man das gewünschte Produkt **157** als farblosen Feststoff (240 mg, 436 µmol, 94% Ausbeute, CHM-219).

**157:**



**R<sub>F</sub>** = 0.65 (PE/EE 3:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +21.0^\circ$  (c 1.00 in DCM).

**Smp.:** 95.0-96.8 °C.

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2955, 2854 (s, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1597 (m, C=C), 1471 (m), 1320 (s), 1247, 1168 (s, N=S=O), 1141 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = -0.02 (s, 2-H<sub>12</sub>), 0.83 (s, 4-H<sub>18</sub>), 2.40 (s, 9-H<sub>6</sub>), 4.57 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.15 (d, 7-H<sub>4</sub>), 7.59 (d, 6-H<sub>4</sub>) ppm.

$^3J_{6,7} = 8.2$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = -2.59 (C-2), 17.94 (C-3), 21.49 (C-9), 25.89 (C-4), 81.50 (C-1), 128.31 (C-6), 129.07 (C-7), 140.14 (C-8), 143.10 (C-5) ppm.

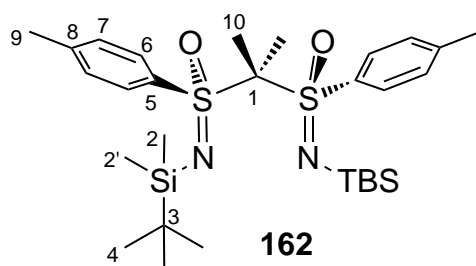
<b>C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Si<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 58.86	H: 8.42	N: 5.08
	gefunden:	C: 58.72	H: 8.43	N: 5.02

**ESI-MS:**  $m/z$  (%): 589 (95, [M+K]<sup>+</sup>), 573 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

### 6.6.3 Methylierung der Methylenbrücke von **157**

In einem ausgeheiztem Schlenkfinger wurden 186 mg (931  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äquiv.) KHMDS in 2.2 mL abs. THF vorgelegt und bei 0 °C mit 171 mg (310  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) des OTBS-geschützten Bis(sulfoximin)s **157** (gelöst in 4.6 mL abs. THF) versetzt. Nachdem die Lösung 20 min bei 0 °C gerührt worden war, wurden 220 mg (1.55 mmol, 97.0  $\mu\text{L}$ , 5.0 Äquiv.) Methyljodid zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C konnte vollständiger Umsatz mittels dünnschichtchromatographischer Kontrolle detektiert werden. Durch Zugabe von 10 mL Eis/Wasser wurde die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 10 mL Ether und einmal mit 10 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhielt man 174 mg eines gelblichen Feststoffs als Rohprodukt, welches flashchromatographisch aufgereinigt wurde. Das gewünschte Produkt **162** wurde als farbloser Feststoff erhalten (162 mg, 90% Ausbeute, CHM-358)

**162:**



$R_F = 0.32$  (PE/EE 9:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +49.0^\circ$  ( $c$  1.00 in DCM).

**Smp.:** 128-128.5 °C.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : = 2951, 2857 (s, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1596 (m, C=C), 1470 (m), 1284, 1153 (s, N=S=O), 1076 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = -0.22 (s, 2-H<sub>6</sub>), -0.13 (s, 2'-H<sub>6</sub>), 0.73 (s, 4-H<sub>18</sub>), 1.76 (s, 10-H<sub>6</sub>), 2.43 (s, 9-H<sub>6</sub>), 7.27 (d, 7-H<sub>4</sub>), 7.71 (d, 6-H<sub>4</sub>) ppm.

$^3J_{6,7} = 7.9$  Hz.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = -2.80 (C-2), -2.68 (C-2'), 18.17 (C-3), 19.14 (C-10), 21.50 (C-9), 25.89 (C-4), 87.10 (C-1), 128.51 (C-7), 130.78 (C-6), 138.91 (C-8), 143.00 (C-5) ppm.

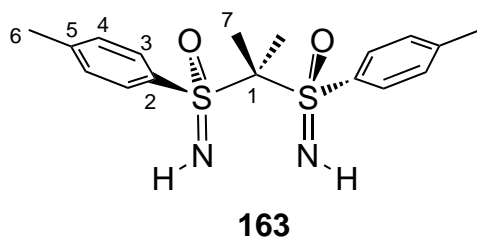
$\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2\text{Si}_2$	berechnet:	C: 60.16	H: 8.70	N: 4.84
	gefunden:	C: 60.06	H: 8.66	N: 4.77

**ESI-MS:**  $m/z$  (%): 601 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 292 (3,  $[\text{M-Vinylsulfoximin}+\text{Na}]^+$ ).

#### 6.6.4 Entschützung von **162** mit TBAF zum Bis(sulfoximin) **163**

In einem 10 mL Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 134 mg (231  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **162** in 2.7 mL abs. THF gelöst und bei 0 °C mit 292 mg (926  $\mu\text{mol}$ , 4.0 Äquiv.) TBAF $\cdot$ 3H $_2$ O (gelöst in 1 mL abs. THF) versetzt. Nach einer Reaktionszeit von einer Stunde konnte anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle vollständiger Umsatz detektiert werden. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und das dabei anfallende Rohprodukt flashchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt das entschützte Bis(sulfoximin) **163** als farblosen Feststoff (75 mg, 92% Ausbeute, CHM-360).

**163:**



$R_F$  = 0.34 (PE/EE 1:5, deakt.  $\text{SiO}_2$ ).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -81.5^\circ$  ( $c$  1.00 in DCM).

**Smp.:** 169.0-169.5 °C.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : = 3456 (w, br, N-H), 3323, 3301 (s, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 2965, 29241, 2855 (w, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1596 (m, C=C), 1459 (m), 1372 (m), 1236, 1108 (s, N=S=O), 967 (s), 678 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K): δ = 1.51 (s, 7-H<sub>6</sub>), 2.43 (s, 6-H<sub>6</sub>), 7.33 (d, 4-H<sub>4</sub>), 7.92 (d, 3-H<sub>4</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 8.2 Hz..

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K): δ = 21.24 (C-6), 21.54 (C-7), 83.18 (C-1), 129.36 (C-4), 131.12 (C-3), 135.59 (C-5), 144.90 (C-2) ppm.

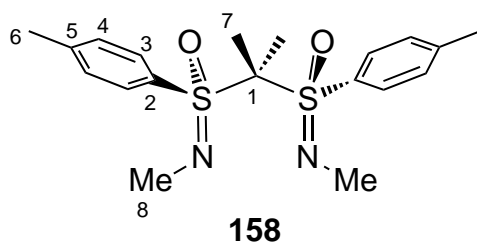
<b>C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 58.25	H: 6.33	N: 7.99
	Gefunden:	C: 58.56	H: 6.45	N: 7.60

**ESI-MS:** *m/z* (%): 723 (100, [2 x M+Na]<sup>+</sup>), 545 (12, [M+Vinylsulfoximin+Na]<sup>+</sup>), 373 (89, [M+Na]<sup>+</sup>), 218 (20, [Vinylsulfoximin+Na]<sup>+</sup>).

#### 6.6.5 Vierfache Methylierung des *N*-unsubstituierten geminalen Bis(sulfoximin)s **22**

In einem 100 mL Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 783 mg (6.98 mmol, 4.5 Äquiv.) KO<sup>t</sup>Bu in 20 mL abs. THF suspendiert und bei 0 °C mit 500 mg (1.55 mmol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **22** (gelöst in 20 mL abs. THF) tropfenweise versetzt. Nach 30 min bei 0 °C wurden 1.10 g (7.75 mmol, 483 µL, 5.0 Äquiv.) Methyljodid zugegeben. Dabei fiel sofort ein farbloser Niederschlag aus. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und 14 h gerührt. Da am nächsten Tag noch Edukt detektierbar war, wurden noch einmal 383 mg (3.41 mmol, 2.0 Äquiv.) KO<sup>t</sup>Bu und 550 mg (3.88 mmol, 241 µL, 2.5 Äquiv.) zugegeben und es wurde weitere 6 h bei RT gerührt. Die trübe Reaktionslösung wurde auf 50 mL Eis/Wasser und 50 mL Ether gegeben und nach Trennung der Phasen wurde die wässrige zweimal mit je 25 mL Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Man erhielt 639 mg eines orangen Öls als Rohprodukt, welches flashchromatographisch aufgereinigt wurde. Das vierfach methylierten Bis(sulfoximin) **158** wurde als farbloser kristalliner Feststoff erhalten (510 mg, 87% Ausbeute, CHM-247).

**158:**



**R<sub>F</sub>** = 0.60 (PE/EE 1:5, deakt. SiO<sub>2</sub>).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +73^\circ$  (*c* 1.00 in DCM).

**Smp.:** 108.0-110.7 °C.

**IR:**  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ : = 2913, 2875, 2809 (m, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1595 (m, C=C), 1465 (m), 1269, 1106 (s, N=S=O), 1071 (s).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 1.67 (s, 7-H<sub>6</sub>), 2.43 (s, 6-H<sub>6</sub>), 2.70 (s, 8-H<sub>6</sub>), 7.31 (4-H<sub>4</sub>), 7.80 (s, 3-H<sub>4</sub>) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.5$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 20.62 (C-7), 21.52 (C-6), 29.96 (C-8), 86.15 (C-1), 128.95 (C-4), 131.71 (C-3), 133.26 (C-2), 143.68 (C-5) ppm.

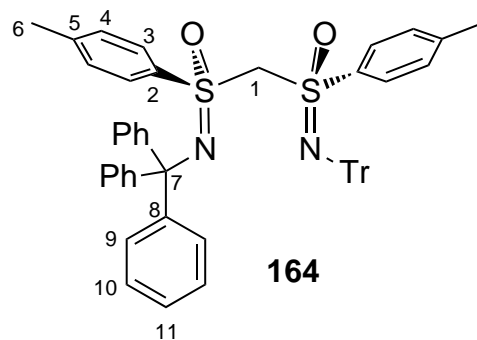
<b>C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 60.28	H: 6.92	N: 7.40
	Gefunden:	C: 60.31	H: 6.90	N: 7.22

**ESI-MS:** *m/z* (%): 779 (100, [2 x M + Na]<sup>+</sup>), 401 (28, [M+Na]<sup>+</sup>), 232 (23, *N*-Methyl-methylvinylsulfoximin+Na)<sup>+</sup>).

### 6.6.6 Tritylierung der Iminofunktionen

In einem ausgeheiztem Schlenkcolben wurden 200 mg (620  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **22** in 5 mL abs. DCM gelöst und bei RT mit 188 mg (1.86 mmol, 258  $\mu\text{L}$ , 3.0 Äquiv.) Triethylamin und 432 mg (1.55 mmol, 2.5 Äquiv.) Chlortriphenylmethan versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 20 h konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Die Lösung wurde mit 15 mL Wasser versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige zweimal mit je 15 mL DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels unter verminderten Druck erhielt man 677 mg eines gelblichen Schaums als Rohprodukt. Dieses wurde flashchromatographisch aufgereinigt und das gewünschte ditritylierte Bis(sulfoximin) **164** wurde als farbloser Feststoff erhalten (500 mg, 99% Ausbeute, CHM-367).

**145:**



$R_F = 0.43$  (PE/EE 5:1).

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = -149.8^\circ$  ( $c$  1.00 in DCM).

**Smp.:** 121-123.5° C.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ : = 3055, 3030, 2923 (m, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 2854 (m, C-H<sub>aliphatisch</sub>), 1595 (s, C=C), 1490, 1447 (s, C=C), 1274, 1161 (s, N=S=O), 823 (m), 747 (s), 621 (s), 521 (s).

**$^1\text{H-NMR}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.42 (s, 6-H<sub>6</sub>), 2.90 (s, 1-H<sub>2</sub>), 7.10-7.14 (m, 10-H<sub>12</sub>, 11-H<sub>6</sub>), 7.19 (d, 4-H<sub>4</sub>), 7.29 (m, 9-H<sub>12</sub>), 7.52 (d, 3-H<sub>4</sub>) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.0$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 21.58 (C-6), 72.42 (C-7), 74.72 (C-1), 126.34 (C-11), 127.47 (C-10), 128.65, 128.74 (C-3, C-4), 129.01 (C-9), 138.11 (C-2), 142.80 (C-5), 147.37 (C-8) ppm.

<b>C<sub>53</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub></b>	berechnet:	C: 78.87	H: 5.74	N: 3.47
	Gefunden:	C: 77.42	H: 5.78	N: 3.39

**ESI-MS:**  $m/z$  (%): 829 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

## 6.6.7 Versuche zur *N*-Arylierung von **22**

### 6.6.7.1 Versuche zur *N*-Arylierung von **22** unter Verwendung von Pd(OAc)<sub>2</sub>

In einem ausgeheizten Mikrowellengefäß wurden unter Schutzgasatmosphäre 50 mg (155  $\mu$ mol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **20**, 11.4 mg (23.3  $\mu$ mol, 0.15 Äquiv.) des Liganden **172**, 3.51 mg (15.5  $\mu$ mol, 0.1 Äquiv.) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 142 mg (434  $\mu$ mol, 2.8 Äquiv.) Cäsiumcarbonat vorgelegt und nach Versiegelung mit einem Septum in 1.5 mL entgastem und abs. Toluol gelöst. Dazu wurden 58.9 mg (372  $\mu$ mol, 39.9  $\mu$ L, 2.40 Äquiv.) Brombenzol zugetropft. Die gelbliche Reaktionsmischung wurde 16 h bei 120 °C gerührt. Nachdem die nun dunkelgelbe Reaktionslösung auf RT abgekühlt war, wurde diese mit 5 mL DCM versetzt. Nach Abtrennung der unlöslichen Bestandteile mittels Filtration (nachwaschen mit DCM) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand flashchromatographisch aufgereinigt. Neben dem Edukt **22** (42 mg, 88% Ausbeute) wurden 8 mg eines unbekannten, unsymmetrischen Bis(sulfoximin)s erhalten, dessen Struktur trotz 2D-NMR-Spektroskopie und massenspektrometrischen Untersuchungen nicht aufgeklärt werden konnte.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 2.31 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.04 (s, br, 1H), 4.31 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 14.2 Hz), 4.39 (d, 1H, <sup>2</sup> $J$  = 14.2 Hz), 7.05 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.0 Hz), 7.29 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.0 Hz), 7.30 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.0 Hz), 7.86 (d, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 8.0 Hz) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  = 21.09, 21.54, 63.13, 129.11, 129.64, 129.89, 131.92, 138.24, 144.29 ppm.



---

#### 6.6.7.2 Versuche zur *N*-Arylierung von **22** unter Verwendung von Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

In einem ausgeheiztem Mikrowellengefäß wurden unter Schutzgasatmosphäre 50 mg (155 µmol, 1.0 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)s **22**, 11.4 mg (23.3 µmol, 0.15 Äquiv.) des Liganden **172**, 11.4 mg (15.5 µmol, 0.1 Äquiv.) Pd(OAc)<sub>2</sub> und 133 mg (403 µmol, 2.6 Äquiv.) Cäsiumcarbonat vorgelegt und nach Versiegelung mit einem Septum in 1.5 mL entgastem und abs. Toluol gelöst. Dazu wurden 58.9 mg (372 µmol, 39.9 µL, 2.40 Äquiv.) Brombenzol zugetropft. Die rote Reaktionsmischung wurde 72 h bei 120 °C gerührt. Nachdem die nun dunkelbraune Reaktionslösung auf RT abgekühlt war, wurde diese mit 5 mL DCM versetzt. Nach Abtrennung der unlöslichen Bestandteile mittels Filtration (nachwaschen mit DCM) und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der ölige Rückstand flashchromatographisch aufgereinigt. Neben dem Edukt **22** (35 mg, 70% Ausbeute) wurden 15 mg eines unbekannten, symmetrischen Bis(sulfoximin)s, das vermutlich einen zusätzlichen Arylrest trägt, erhalten. Die Struktur konnte trotz 2D-NMR-Spektroskopie und massenspektrometrischen Untersuchungen nicht aufgeklärt werden.

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K): δ = 2.37 (s, 6H), 7.26 (d, br, 4H, <sup>3</sup>*J* = 7.9 Hz), 7.42-7.47 (m, 6H), 7.53 (d, 4H, <sup>3</sup>*J* = 8.2 Hz), 7.62-7.64 (m, 4H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K): δ = 21.39, 124.68, 124.97, 129.29, 130.01, 130.85, 141.62, 145.80 ppm.

---

## 6.7 Kupfer(II)-katalysierte Diels-Alder Reaktionen

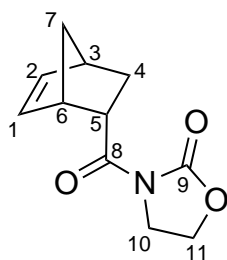
---

### 6.7.1 Stereounselektive Reaktion zur Darstellung der racemischen Cycloadditionsprodukte

#### 6.7.1.1 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclopentadien **31**

In einem 25 mL Rundkolben wurden 700 mg (4.96 mmol, 1.0 Äquiv.) des Dienophils **104** in 15 mL DCM gelöst und mit 984 mg (14.9 mmol, 1.23 mL, 3.0 Äquiv.) Cyclopentadien versetzt. Nach einer Reaktionszeit von 1 h konnte anhand von dünnschichtchromatographischen Kontrollen vollständiger Umsatz detektiert werden. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und das Produkt flashchromatographisch aufgereinigt. Man erhielt 993 mg (97% Ausbeute) sauberes Produkt **105** als farblosen Feststoff (CHM-229).

*rac*-**105**:



**endo-105**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 1.38-1.49 (m, 4-H<sub>1</sub>, 4'-H<sub>1</sub>, 7-H<sub>1</sub>), 1.94 (ddd, 7'-H<sub>1</sub>), 2.93 (s, br, 3-H<sub>1</sub>), 3.30 (s, br, 6-H<sub>1</sub>), 3.90-4.00 (m, 5-H<sub>1</sub>, 10-H<sub>2</sub>), 4.38 (dd, 11-H<sub>1</sub>), 4.39 (dd, 11'-H<sub>1</sub>), 5.86 (dd, 1-H<sub>1</sub>), 6.23 (dd, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

$^3J_{1,2}$  = 5.7 Hz,  $^3J_{1,6}$  = 2.8 Hz,  $^3J_{2,3}$  = 3.2 Hz,  $^3J_{1,6}$  = 2.8 Hz,  $^4J_{5,7'}$  = 3.8 Hz,  $^3J_{6,7'}$  = 9.1 Hz,  $^2J_{7,7'}$  = 9.1 Hz,  $^3J_{10,11}$  = 2.2 Hz,  $^3J_{10,11'}$  = 2.5 Hz,  $^2J_{11,11'}$  = 8.8 Hz

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 29.49 (C-7), 42.82 (C-3), 42.88 (C-10), 43.13 (C-5), 46.34 (C-6), 50.11 (C-4), 61.91 (C-11), 131.57 (C-1), 138.01 (C-2), 153.35 (C-9), 174.64 (C-8) ppm.

Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/*iso*-Propanol 95:5,  $t_1$  = 29.3 min,  $t_2$  = 34.2 min) bestimmt.

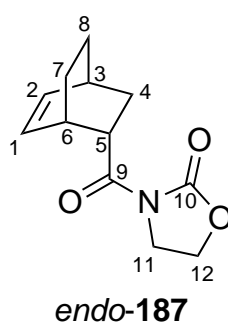
#### 6.7.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die stereounselektive Diels-Alder Reaktion unter Verwendung von Dimethylaluminiumchlorid als Lewis-Säure (AAV-*rac*-DA)

In einem ausgeheiztem Schlenkkolben wurden unter Schutzgasatmosphäre 1.0 Äquiv. des Dienophils **104** in 10 mL/mmol abs. DCM gelöst und auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurden nacheinander 10.0 Äquiv. des jeweiligen Diens gefolgt von 1.5 Äquiv. Me<sub>2</sub>AlCl (0.8 M Lösung in Hexan) tropfenweise zugesetzt und auf 0 °C erwärmt. Nachdem vollständiger Umsatz anhand von dünnschichtchromatographischen Kontrollen nachweisbar war, wurde die Lösung tropfenweise mit 10 mL/mmol 1 N HCl versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige dreimal mit je 10 mL/mmol DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die jeweiligen Produkte wurden anschließend flashchromatographisch aufgereinigt.

#### 6.7.1.3 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Cyclohexadien (**186**)

Gemäß AAV-*rac*-DA wurde die Diels-Alder Reaktion mit 300 mg (2.13 mmol) des Dienophils **104** und 1.70 g (21.3 mmol, 1.98 mL, 10.0 Äquiv.) Cyclohexadien (**186**) durchgeführt. Man erhielt 286 mg (61% Ausbeute) des Produkts (**187**) als farbloses Öl (CHM-339).

*rac*-**187**:

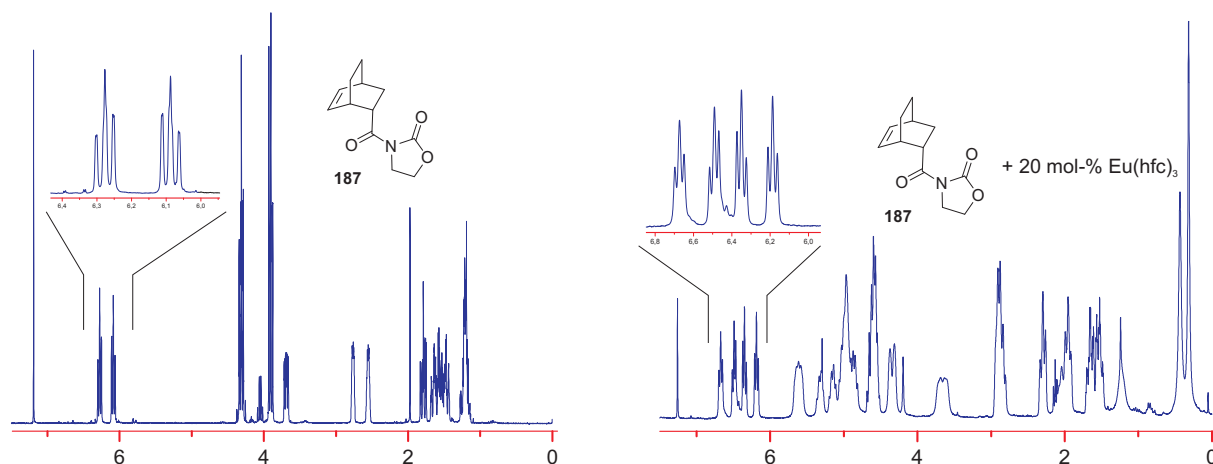


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz, 300 K): δ = 1.20-1.31 (m, 7-H<sub>1</sub>, 8-H<sub>1</sub>), 1.50-1.54 (m, 8'-H<sub>1</sub>), 1.58-1.63 (m, 4-H<sub>1</sub>), 1.68-1.72 (m, 7'-H<sub>1</sub>), 1.84 (ddd, 4'-H<sub>1</sub>), 2.59-2.63 (m, 3-H<sub>1</sub>), 2.80-2.82 (m, 6-H<sub>1</sub>), 3.74 (ddd, 5-H<sub>1</sub>), 3.96 (t, br, 11-H<sub>2</sub>), 4.33-4.41 (m, 12-H<sub>2</sub>), 6.14 (t, br, 1-H<sub>1</sub>), 6.33 (t, br, 2-H<sub>1</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>1,2</sub> = 7.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 2.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>4,4'</sub> = 12.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 9.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> = 9.0 Hz.

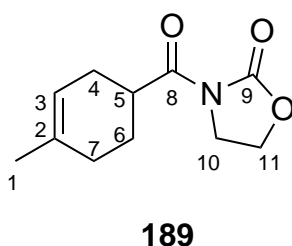
**$^{13}\text{C}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz, 300 K):  $\delta$  = 23.90 (C-8), 25.56 (C-7), 29.46 (C-3), 30.16 (C-4), 32.74 (C-6), 41.98 (C-5), 42.91 (C-11), 61.87 (C-12), 131.29 (C-1), 134.89 (C-2), 153.18 (C-10), 175.52 (C-9) ppm.

Da über HPLC an chiraler Phase keine Trennung der Enantiomere beobachtbar war, wurde die Enantiomerenanalytik mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie mit 20 mol-%  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  als Shift Reagenz durchgeführt:



#### 6.7.1.4 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und Isopren (**188**)

Gemäß AAV-*rac*-DA wurde die Diels-Alder Reaktion mit 300 mg (2.13 mmol) des Dienophils **104** und 4.34 g (63.8 mmol, 6.39 mL, 30.0 Äquiv.) Isopren (**188**) durchgeführt. Man erhielt 345 mg (78% Ausbeute) des Produkts (**189**) als gelblichen Feststoff (CHM-337). *rac*-**189**:



**$^1\text{H}$ -NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz, 300 K):  $\delta$  = 1.64 (s, 1- $\text{H}_3$ ), 1.63-1.71 (m, 6- $\text{H}_1$ ), 1.92-1.98 (m, 6'- $\text{H}_1$ , 7- $\text{H}_1$ ), 2.07-2.11 (m, 7'- $\text{H}_1$ ), 2.14-2.27 (m, 4- $\text{H}_2$ ), 3.61-3.67 (m, 5- $\text{H}_1$ ), 4.00 (t, br, 10- $\text{H}_2$ ), 4.39 (t, br, 11- $\text{H}_2$ ), 5.37 (s, br, 3- $\text{H}_1$ ) ppm.

$^3J_{10,11} = 7.9$  Hz.

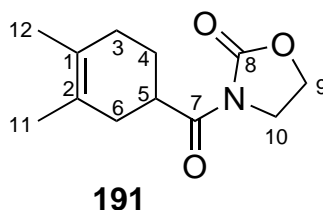
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz, 300 K): δ = 23.34 (C-1), 25.86 (C-6), 27.39 (C-4), 29.44 (C-7), 38.11 (C-5), 42.76 (C-10), 61.86 (C-11), 119.01 (C-3), 133.63 (C-2), 153.12 (C-9), 176.60 (C-8) ppm.

Da weder über HPLC an chiraler Phase noch über NMR-Experimente mit Shift-Reagenzien keine Trennung der Enantiomere beobachtbar war, wurde die Enantiomerenanalytik mittels optischen Drehwerts durchgeführt.

#### 6.7.1.5 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und 2,3-Dimethylbutadien (**190**)

Gemäß AAV-*rac*-DA wurde die Diels-Alder Reaktion mit 300 mg (2.13 mmol) des Dienophils **104** und 5.24 g (63.8 mmol, 7.22 mL, 30.0 Äquiv.) 2,3-Dimethylbutadien (**190**) durchgeführt. Man erhielt 201 mg (42% Ausbeute) des Produkts (**191**) als farbloses Öl (CHM-361).

*rac*-**191**:



**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz, 300 K): δ = 1.61 (s, br, 11-H<sub>3</sub>, 12-H<sub>3</sub>), 1.61-1.67 (m, 4-H<sub>1</sub>), 1.88-1.98 (m, 3-H<sub>1</sub>, 4'-H<sub>1</sub>), 2.04-2.16 (m, 3'-H<sub>1</sub>, 6-H<sub>1</sub>), 2.21-2.26 (m, 6'-H<sub>1</sub>), 3.69 (dddd, 5-H<sub>1</sub>), 4.01 (t, br, 10 H<sub>2</sub>), 4.39 (t, br, 9-H<sub>2</sub>) ppm.

<sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> = 5.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>4',5</sub> = 10.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5,6'</sub> = 2.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub> = 8.1 Hz.

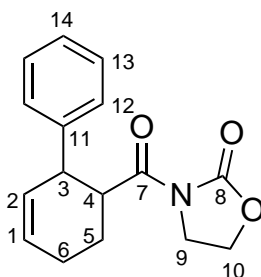
**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz, 300 K): δ = 18.77 (C-12), 18.94 (C-11), 26.18 (C-4), 31.09 (C-3), 33.41 (C-6), 39.02 (C-5), 42.79 (C-10), 61.87 (C-9), 123.67 (C-2), 125.26 (C-1), 153.13 (C-8), 176.59 (C-7) ppm.

Da weder über HPLC an chiraler Phase noch über NMR-Experimente mit Shift-Reagenzien keine Trennung der Enantiomere beobachtbar war, wurde die Enantiomerenanalytik mittels optischen Drehwerts durchgeführt.

#### 6.7.1.6 Darstellung des Diels-Alder-Produkts aus der Reaktion zwischen dem Dienophil **104** und 1-Phenylbutadien (**192**)

Gemäß AAV-*rac*-DA wurde die Diels-Alder Reaktion mit 300 mg (2.13 mmol) des Dienophils **104** und 390 g (3.00 mmol, 3.0 Äquiv.) 1-Phenylbutadien (**192**) durchgeführt. Man erhielt 233 mg (86% Ausbeute) des Produkts (**193**) als farblosen Feststoff (CHM-265).

*rac*-**193**:



**193**

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 500.1 MHz, 300 K):  $\delta$  = 1.71-1.77 (m, 5-H<sub>1</sub>), 1.97-2.05 (m, 5'-H<sub>1</sub>), 2.15-2.24 (m, 6-H<sub>1</sub>), 2.30-2.36 (m, 6'-H<sub>1</sub>), 3.60-3.65 (m, 9-H<sub>1</sub>), 3.90-3.95 (m, 9'-H<sub>1</sub>), 4.05 (t, br, 3-H<sub>1</sub>), 4.14 (ddd, 4-H<sub>1</sub>), 4.37-4.40 (m, 10-H<sub>2</sub>), 5.73-5.77 (m, 2-H<sub>1</sub>), 5.99-6.01 (m, 1-H<sub>1</sub>), 7.14-7.15 (m, 12-H<sub>2</sub>), 7.23-7.26 (m, 14-H<sub>1</sub>), 7.27-7.31 (m, 13-H<sub>2</sub>) ppm.

$^3J_{3,4} = 6.3$  Hz,  $^3J_{4,5} = 12.0$  Hz,  $^3J_{4,5'} = 3.0$  Hz.

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 125.8 MHz, 300 K):  $\delta$  = 19.50 (C-5), 24.07 (C-6), 41.87 (C-3), 42.56 (C-9), 43.61 (C-4), 62.05 (C-10), 127.04 (C-14), 127.66, 127.72 (C-1, C-2), 128.02 (C-13), 128.95 (C-12), 140.66 (C-11), 153.26 (C-8), 173.84 (C-7) ppm.

Der Enantiomerenüberschuss wurden mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/*iso*-Propanol 80:20,  $t_1 = 15.7$  min,  $t_2 = 18.8$  min) bestimmt.

#### 6.7.2 Präparation des Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-Komplexes mit Triflat als Gegenion

In einem ausgeheiztem Schlenkfinger wurden 0.11 mmol des Bis(sulfoximin)-Liganden und 33.8 mg (0.1 mmol, 0.1 Äquiv.) Kupfer(II)triflat in 2 abs. DCM suspendiert. Nach ca. 30 min entstand eine klare grüne Lösung, welche direkt in der Katalyse eingesetzt wurde.

### 6.7.3 Präparation des Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-Komplexes mit Hexafluoroantimonat als Gegenion

In einem ausgeheiztem 25 mL-Schlenkkolben wurden 41.6 mg (0.11 mmol, 0.11 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)-Liganden **158** und 13.4 mg (100  $\mu$ mol, 0.1 Äquiv.) Kupfer(II)chlorid vorgelegt. Der evakuierte Reaktionskolben wurde anschließend in der Glovebox mit 68.7 mg (200  $\mu$ mol, 0.2 Äquiv.) Silber(I)hexafluoroantimonat versetzt. Nach Ausschleusen wurden 5 mL abs. DCM zugegeben und unter Lichtausschluss drei bis zwölf Stunden bei RT gerührt. Der dabei entstandene gelbliche Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in 2 mL abs. DCM gelöst

### 6.7.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion unter Verwendung von Bis(sulfoximin)-Liganden und Triflat als Anion (AAV-DA)

Die grüne Katalysatorlösung wurde auf die angegebene Temperatur gekühlt und nacheinander mit 141 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) des Dienophiles **104** (gelöst in 1 mL abs. DCM) und 3.00 mmol (3.0 Äquiv.) des Diens versetzt. Anhand von dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurde der Reaktionsverlauf beobachtet. Nachdem kein Edukt mehr detektierbar war, wurde die Lösung auf eine Kieselgelfritte gegeben und mit 140 mL PE/EE (1:1) nachgespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum wurde der Rückstand flashchromatographisch aufgereinigt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte je nach Substrat auf verschiedene Arten (jeweils angegeben).

### 6.7.5 Verwendung von Cyclopentadien (**30**) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion

Gemäß AAV-DA wurden die Diels-Alder Reaktionen sowohl mit den Triflat- als auch mit den Hexafluoroantimonat-Komplexen und jeweils 199 mg (3.00 mmol, 249  $\mu$ mol, 3.0 Äquiv.) Cyclopentadien durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/*iso*-Propanol 95:5,  $t_1$  = 29.3 min,  $t_2$  = 34.2 min) bestimmt. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.1, Tabelle 4.2 und Tabelle 4.3 und Tabelle 4.1 (Kapitel 4.2) wiedergegeben.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen unter Punkt 6.7.1.1 beschriebenen Reaktion.

---

#### **6.7.6 Verwendung von Cyclohexadien (186) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion**

Gemäß AAV-DA wurden die Diels-Alder Reaktionen mit dem Hexafluoroantimonat-Komplex und 248 mg (3.00 mmol, 289  $\mu$ mol, 3.0 Äquiv.) Cyclohexadien durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie und 20 mol-%  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  als Shift-Reagenz bestimmt. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.3 wiedergegeben.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen unter Punkt 6.7.1.3 beschriebenen Reaktion.

#### **6.7.7 Verwendung von Isopren (188) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion**

Gemäß AAV-DA wurden die Diels-Alder Reaktionen mit dem Hexafluoroantimonat-Komplex und 211 mg (3.00 mmol, 310  $\mu$ l, 3.0 Äquiv.) Isopren durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden über des optischen Drehwert bestimmt.<sup>[63]</sup> Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.3 wiedergegeben.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen unter Punkt 6.7.1.4 beschriebenen Reaktion.

#### **6.7.8 Verwendung von 2,3-Dimethyl-1,3-butadien (190) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion**

Gemäß AAV-DA wurden die Diels-Alder Reaktionen mit dem Hexafluoroantimonat-Komplex und 254 mg (3.00 mmol, 3.0 Äquiv.) 2,3-Dimethyl-1,3-butadien durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse wurden mittels des optischen Drehwert bestimmt.<sup>[63]</sup> Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.3 wiedergegeben.

Die spektroskopischen Daten entsprachen denen unter Punkt 6.7.1.5 beschriebenen Reaktion.

#### **6.7.9 Verwendung von 1-Phenylbutadien (192) als Dien in der Kupfer(II)-Bis(sulfoximin)-katalysierten Diels-Alder Reaktion**

Gemäß AAV-DA wurden die Diels-Alder Reaktionen mit dem Triflat-Komplex und 390 mg (3.00 mmol, 3.0 Äquiv.) 1-Phenylbutadien durchgeführt. Die Enantiomerenüberschüsse



wurden mittels HPLC an chiraler Phase (Chiracel OD-H, *n*-Hexan/*iso*-Propanol 80:20,  $t_1 = 15.7$  min,  $t_2 = 18.8$  min) bestimmt. Die Ergebnisse hieraus sind in Tabelle 4.3 wiedergegeben.

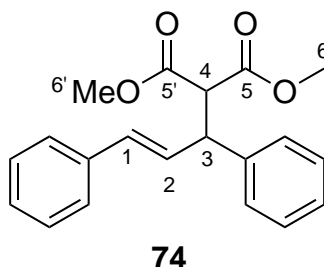
Die spektroskopischen Daten entsprachen denen unter Punkt 6.7.1.6 beschriebenen Reaktion.

## 6.8 Palladium-katalysierte allylische Substitutionen

### 6.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Bis(sulfoximin)-Palladium-katalysierte allylische Alkylierung (AAV-AAA)

In einem ausgeheiztem Schlenkfinger wurden 110  $\mu\text{mol}$  (0.11 Äquiv.) des Bis(sulfoximin)-Liganden in 3 mL des entsprechenden abs. Lösungsmittel gelöst und mit 100  $\mu\text{mol}$  (0.1 Äquiv.) des Palladiumprecursors versetzt. Nachdem sich eine klare Lösung gebildet hatte, wurden nacheinander 252 mg (1.00 mmol, 1.0 Äquiv.) DPPA (**74**), 396 mg (3.00 mmol, 343  $\mu\text{L}$ , 3.00 Äquiv.) DMM, 610 mg (3.00 mmol, 734  $\mu\text{L}$ , 3.0 Äquiv.) BSA und eine Spatelspitze Kaliumacetat zugegeben und bei der angegebenen Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach der angegebenen Reaktionsdauer wurde die Reaktionslösung auf eine Kieselgelfritte gegeben und diese wurde mit 65 mL DCM gespült. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter Vakuum erhielt man eine gelbliche Flüssigkeit als Rohprodukt, welches flashchromatographisch aufgereinigt wurde. Der Enantiomerenüberschuss des Produkts **75** wurde anschließend mit Hilfe von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie unter Verwendung von 20 mol-%  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  bestimmt. Die Ergebnisse dieser Katalyse-Reihe sind in Tabelle 4.4 und Tabelle 4.5 wiedergegeben.

**74:**



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300.1 MHz, 300 K):  $\delta = 3.48$  (s, 6- $\text{H}_3$ ), 3.67 (s, 6'- $\text{H}_3$ ), 3.92 (d, 4- $\text{H}_1$ ), 4.23 (dd, 3- $\text{H}_1$ ), 6.30 (dd, 2- $\text{H}_1$ ), 6.44 (d, 1- $\text{H}_1$ ), 7.13-7.34 (m,  $\text{H}_{\text{aromat.}}$ ) ppm.

$^3J_{1,2} = 15.8$  Hz,  $^3J_{2,3} = 8.5$  Hz,  $^3J_{3,4} = 10.7$  Hz.

---

## 6.9 Quantenchemische Berechnungen zu den Übergangszuständen der Kupfer(II)-katalysierten Diels-Alder Reaktion

---

Alle im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Geometrie-Berechnungen, Optimierungen und Schwingungsanalysen wurden mit dem Programmpaket *Gaussian 09*<sup>[174]</sup> vorgenommen. Alle Grundzustandsstrukturen und Übergangszustände wurden mittels Dichte-Funktional-Theorie (DFT) basierend auf dem B3LYP Funktional<sup>[175-178]</sup> berechnet; alle Kupfer(II)-d<sup>9</sup>-Komplexe wurden als „unrestricted open-shell“ („UB3LYP“) Systeme behandelt. Insofern nicht anders angegeben wurden die Kupfer- bzw. Palladiumatome der Komplexe mit dem Stuttgart/Dresden Basissatz („relativistic small core“, Gaussian Option „SDD“)<sup>[179-180]</sup> unter Verwendung eines effektiven Kern-Potentials („effective core potential“, „ECP“) für die inneren (Kupfer: zehn Elektronen, Palladium: 28 Elektronen) behandelt, während alle weiteren Atome (H, C, N, O und S) mit Dunning’s cc-pVDZ Basissatz („correlation consistent polarizable valence double- $\zeta$ “)<sup>[181-182]</sup> beschrieben wurden. Alle Optimierungen wurden mit Ausnahme der angegebenen C<sub>2</sub>-symmetrischen Kupfer(II)-Komplexe der Bis(sulfoximin)e **22** und **158** mit Diacetamid ohne weitere Restriktionen (Symmetrie etc.) durchgeführt. Übergangszustände wurden mit Hilfe der „transit-guided quasi-Newton“ Methode („STQN“, Gaussian Option „QST3“)<sup>[183-184]</sup> durch nicht-lineare Interpolation zwischen optimierten Geometrien der Reaktanden und Reaktionsprodukte lokalisiert. Jeder Geometrie-Optimierung folgte eine Berechnung und Analyse der harmonischen Schwingungsfrequenzen, die die Natur der Molekülgeometrien als Grundzustandsstrukturen (ausschließlich reale Schwingungsfrequenzen) bzw. als Übergangszustände (exakt eine Schwingungsmode mit imaginärer, negativer Frequenz) eindeutig belegt. Alle Übergangszustände wurden anhand der imaginären Schwingungsmode als tatsächliche Übergangszustände der Diels-Alder Reaktion identifiziert. Im Fall der unkatalysierten Reaktion des *N*-Acryl-Oxazolidinons **104** mit Cyclopentadien wurden die entsprechenden Übergangszustände (*endo* und *exo*) zusätzlich durch geringe Verzerrung entlang der zugehörigen Schwingungsmode in Richtung der Reaktanden bzw. Produkte, gefolgt von einer freien Optimierung als die relevanten Übergangsstrukturen bestätigt.

Im Fall des Komplexes bestehend aus dem Bis(sulfoximin) **158**, Kupfer und Diacetamid wurde dessen C<sub>2</sub>-symmetrische Struktur als Übergangszustand mit sehr kleiner imaginärer Schwingungsfrequenz ( $|v| < 10 \text{ cm}^{-1}$ , siehe Text) zusätzlich durch Optimierungen mit

---

restriktiveren Konvergenzkriterien (Gaussian Optionen „opt=tight“ und „integral=ultrafine“) verifiziert, und anschließend zusätzlich durch eine weitere Verfeinerung der Struktur unter Verwendung des B3LYP/cc-pVTZ Basissatzes („triple- $\zeta$ “) nochmals bestätigt.

Die berichteten Energiedifferenzen und Selektivitäten der Diels-Alder Reaktionen bzw. der Stabilitäten der Palladium-Komplexe basieren auf  $\Delta G^\ddagger$ -Werten (Standardbedingung  $T = 298.15$  K), die Nullpunkts- und Temperaturkorrektur sowie die Beiträge der thermischen Schwingungsenergie für die jeweiligen Übergangszustände ( $\rightarrow$  *endo*- und *exo*-Produkt bzw. *ent*-Produkt) beinhalten; die zur thermischen Korrektur der Energien notwendigen berechneten harmonischen Schwingungsfrequenzen (B3LYP/cc-pVDZ) wurden mit einem empirischen Faktor von 0.980<sup>[185]</sup> skaliert, alle Energiedifferenzen wurden als  $\Delta\Delta G^\ddagger$ -Werte relativ zum energetisch günstigsten Übergangszustand bzw. der energetisch günstigsten Struktur ( $= 0.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) angegeben.

Alle Graphiken der gezeigten Molekülstrukturen wurden mit dem Programm *MolArch*<sup>+ [186]</sup> ausgehend von den Gaussian Dateien generiert.

---

## 7 Anhang

---

### 7.1 Kristallstrukturdaten

---

#### 7.1.1 Strukturdaten des Salzes aus racemischen Bis(sulfoximin) 22 und (+)-CSA

Summenformel	C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> O <sub>4</sub> S, C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	
Molekulargewicht	554.72 g mol <sup>-1</sup>	
Kristallgröße	0.35 x 0.26 x 0.10 mm <sup>3</sup> , farblose Plättchen	
Raumgruppe	P 21, monoklin	
Gitterkonstanten	a = 11.042(1) Å	α = 90.00°
	b = 9.335(1) Å	β = 93.477(9)°
	c = 13.333(1) Å	γ = 90.00°
	V = 1371.8(2) Å <sup>3</sup>	
	Z = 2	F(000) = 588
Temperatur	299(2) K	
Dichte	1.343 g cm <sup>-1</sup>	
<hr/>		
_diffn_ambient_temperature	299(2)	
_diffn_radiation_wavelength	1.54180	
_diffn_radiation_type	CuK\alpha	
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'	
_diffn_radiation_monochromator	graphite	
_diffn_measurement_device_type	'Enraf-Nonius CAD-4'	
_diffn_measurement_method	'\omega/2\q'	
_diffn_detector_area_resol_mean	?	
_diffn_standards_number	?	
_diffn_standards_interval_count	?	
_diffn_standards_interval_time	120	
_diffn_standards_decay_%	1.0	
_diffn_reflns_number	5071	
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0318	
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0384	
_diffn_reflns_limit_h_min	-13	
_diffn_reflns_limit_h_max	6	
_diffn_reflns_limit_k_min	-9	
_diffn_reflns_limit_k_max	11	
_diffn_reflns_limit_l_min	-15	

_diffn_reflms_limit_l_max	15
_diffn_reflms_theta_min	3.32
_diffn_reflms_theta_max	66.96
_reflns_number_total	3318
_reflns_number_gt	2976
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R- factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[ $s^2(F_o^2)+(0.0928P)^2+0.9932P$ ] where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ '
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	mixed
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.0042(8)
_refine_ls_extinction_expression	' $F_c^* = kFc[1+0.001xFc^2/l^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$ '
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881, 718 Friedel pairs'
_refine_ls_abs_structure_Flack	-0.01(3)
_refine_ls_number_reflms	3318
_refine_ls_number_parameters	339
_refine_ls_number_restraints	16
_refine_ls_R_factor_all	0.0670
_refine_ls_R_factor_gt	0.0584
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1632
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1551
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.033
_refine_ls_restrained_S_all	1.058
_refine_ls_shift/su_max	0.022
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

#### 7.1.1.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
S(1)	0.74037(11)	0.14077(15)	0.30647(10)	0.0493(3)
S(2)	0.61120(11)	0.42620(15)	0.32819(11)	0.0514(4)
O(1)	0.7306(4)	0.1946(5)	0.2053(3)	0.0626(11)
O(2)	0.7235(4)	0.4991(5)	0.3203(4)	0.0700(13)

N(1)	0.7218(5)	-0.0124(6)	0.3341(5)	0.0627(13)
H(1)N	0.649(3)	-0.046(9)	0.330(5)	0.075
N(2)	0.5153(5)	0.4834(6)	0.4021(4)	0.0573(12)
H(21)N	0.530(6)	0.475(9)	0.4668(18)	0.069
H(22)N	0.496(6)	0.561(5)	0.371(5)	0.069
C(1)	0.8864(5)	0.1820(6)	0.3602(4)	0.0494(12)
C(2)	0.9307(5)	0.1113(8)	0.4459(5)	0.0648(17)
H(2)	0.8816	0.0477	0.4786	0.078
C(3)	1.0474(5)	0.1358(10)	0.4819(5)	0.0718(18)
H(3)	1.0768	0.0891	0.5400	0.086
C(4)	1.1235(5)	0.2290(7)	0.4337(5)	0.0599(15)
C(5)	1.0759(6)	0.2948(9)	0.3487(7)	0.079(2)
H(5)	1.1248	0.3572	0.3148	0.095
C(6)	0.9593(6)	0.2726(9)	0.3114(6)	0.075(2)
H(6)	0.9300	0.3191	0.2531	0.090
C(7)	1.2517(6)	0.2541(10)	0.4714(7)	0.083(2)
H(7)A	1.3004	0.1734	0.4547	0.124
H(7)B	1.2551	0.2662	0.5430	0.124
H(7)C	1.2819	0.3388	0.4407	0.124
C(8)	0.6353(5)	0.2490(7)	0.3752(4)	0.0505(12)
H(8)A	0.5577	0.2000	0.3738	0.061
H(8)B	0.6659	0.2551	0.4448	0.061
C(9)	0.5287(5)	0.4145(7)	0.2127(4)	0.0524(12)
C(10)	0.5777(6)	0.4738(9)	0.1294(5)	0.0733(19)
H(10)	0.6514	0.5222	0.1344	0.088
C(11)	0.5122(8)	0.4581(10)	0.0377(5)	0.083(3)
H(11)	0.5421	0.4996	-0.0192	0.100
C(12)	0.4050(7)	0.3835(9)	0.0281(5)	0.073(2)
C(13)	0.3601(6)	0.3245(8)	0.1130(5)	0.0681(17)
H(13)	0.2879	0.2730	0.1078	0.082
C(14)	0.4210(5)	0.3408(8)	0.2058(4)	0.0605(15)
H(14)	0.3894	0.3023	0.2630	0.073
C(15)	0.3389(10)	0.3615(13)	-0.0733(6)	0.116(4)
H(15)A	0.3947	0.3268	-0.1201	0.174
H(15)B	0.3049	0.4508	-0.0969	0.174
H(15)C	0.2750	0.2928	-0.0672	0.174
S(3)	0.38658(13)	0.85971(17)	0.33160(11)	0.0580(4)
O(3)	0.3473(9)	0.7410(11)	0.3855(6)	0.157(4)
O(4)	0.4313(5)	0.9782(7)	0.3919(4)	0.0875(16)
O(5)	0.4795(6)	0.8114(14)	0.2699(6)	0.162(5)
O(6)	0.2119(8)	1.0421(9)	0.0540(7)	0.141(3)
C(16)	0.2722(7)	0.9294(8)	0.2485(6)	0.083(2)
H(16)A	0.2114	0.9706	0.2895	0.100
H(16)B	0.3080	1.0083	0.2134	0.100
C(17)	0.2052(4)	0.8387(7)	0.1698(4)	0.0524(13)
C(18)	0.2721(6)	0.7086(11)	0.1227(8)	0.098(3)
H(18)A	0.3297	0.7409	0.0754	0.118
H(18)B	0.3144	0.6510	0.1743	0.118
C(19)	0.1677(8)	0.6248(12)	0.0695(10)	0.118(4)
H(19)A	0.1818	0.6107	-0.0009	0.142
H(19)B	0.1579	0.5320	0.1008	0.142

C(20)	0.0571(5)	0.7186(7)	0.0815(6)	0.0686(18)
H(20)	-0.0209	0.6699	0.0686	0.082
C(21)	0.0766(9)	0.8445(13)	0.0154(7)	0.109(3)
H(21)A	0.0031	0.9009	0.0047	0.131
H(21)B	0.1044	0.8152	-0.0490	0.131
C(22)	0.1726(8)	0.9254(11)	0.0755(6)	0.088(2)
C(23)	0.0789(6)	0.7760(9)	0.1863(6)	0.0723(18)
C(24)	0.0893(13)	0.6546(16)	0.2657(10)	0.144(4)
H(24)A	0.0996	0.6957	0.3317	0.216
H(24)B	0.1578	0.5952	0.2536	0.216
H(24)C	0.0167	0.5977	0.2610	0.216
C(25)	-0.0081(8)	0.8921(15)	0.2137(10)	0.134(4)
H(25)A	0.0054	0.9762	0.1744	0.200
H(25)B	0.0048	0.9147	0.2838	0.200
H(25)C	-0.0900	0.8595	0.2003	0.200

#### 7.1.1.2 Bindungslängen (Å)

S(1)-O(1)	1.437(4)	C(12)-C(15)	1.511(10)
S(1)-N(1)	1.494(6)	C(13)-C(14)	1.380(8)
S(1)-C(1)	1.766(5)	C(13)-H(13)	0.9300
S(1)-C(8)	1.826(6)	C(14)-H(14)	0.9300
S(2)-O(2)	1.424(5)	C(15)-H(15)A	0.9600
S(2)-N(2)	1.583(5)	C(15)-H(15)B	0.9600
S(2)-C(9)	1.744(6)	C(15)-H(15)C	0.9600
S(2)-C(8)	1.783(6)	S(3)-O(3)	1.404(8)
N(1)-H(1)N	0.86(2)	S(3)-O(5)	1.427(7)
N(2)-H(21)N	0.87(2)	S(3)-O(4)	1.437(6)
N(2)-H(22)N	0.86(2)	S(3)-C(16)	1.754(6)
C(1)-C(6)	1.361(9)	O(6)-C(22)	1.213(11)
C(1)-C(2)	1.382(8)	C(16)-C(17)	1.508(8)
C(2)-C(3)	1.367(9)	C(16)-H(16)A	0.9700
C(2)-H(2)	0.9300	C(16)-H(16)B	0.9700
C(3)-C(4)	1.393(10)	C(17)-C(22)	1.519(10)
C(3)-H(3)	0.9300	C(17)-C(23)	1.540(9)
C(4)-C(5)	1.366(10)	C(17)-C(18)	1.572(9)
C(4)-C(7)	1.492(8)	C(18)-C(19)	1.532(11)
C(5)-C(6)	1.368(10)	C(18)-H(18)A	0.9700
C(5)-H(5)	0.9300	C(18)-H(18)B	0.9700
C(6)-H(6)	0.9300	C(19)-C(20)	1.519(10)
C(7)-H(7)A	0.9600	C(19)-H(19)A	0.9700
C(7)-H(7)B	0.9600	C(19)-H(19)B	0.9700
C(7)-H(7)C	0.9600	C(20)-C(21)	1.492(13)
C(8)-H(8)A	0.9700	C(20)-C(23)	1.503(10)
C(8)-H(8)B	0.9700	C(20)-H(20)	0.9800
C(9)-C(14)	1.372(9)	C(21)-C(22)	1.494(12)
C(9)-C(10)	1.380(8)	C(21)-H(21)A	0.9700
C(10)-C(11)	1.390(11)	C(21)-H(21)B	0.9700
C(10)-H(10)	0.9300	C(23)-C(25)	1.508(12)
C(11)-C(12)	1.373(12)	C(23)-C(24)	1.550(15)
C(11)-H(11)	0.9300	C(24)-H(24)A	0.9600

C(12)-C(13)	1.378(10)	C(24)-H(24)B	0.9600
C(24)-H(24)C	0.9600	C(25)-H(25)B	0.9600
C(25)-H(25)A	0.9600	C(25)-H(25)C	0.9600

#### 7.1.1.3 Bindungswinkel (deg)

O(1)-S(1)-N(1)	124.2(3)	S(1)-C(8)-H(8)B	108.5
O(1)-S(1)-C(1)	108.6(3)	H(8)A-C(8)-H(8)B	107.5
N(1)-S(1)-C(1)	104.1(3)	C(14)-C(9)-C(10)	121.8(6)
O(1)-S(1)-C(8)	105.3(3)	C(14)-C(9)-S(2)	119.6(4)
N(1)-S(1)-C(8)	107.8(3)	C(10)-C(9)-S(2)	118.4(5)
C(1)-S(1)-C(8)	105.5(3)	C(9)-C(10)-C(11)	117.2(7)
O(2)-S(2)-N(2)	120.2(3)	C(9)-C(10)-H(10)	121.4
O(2)-S(2)-C(9)	112.0(3)	C(11)-C(10)-H(10)	121.4
N(2)-S(2)-C(9)	103.7(3)	C(12)-C(11)-C(10)	122.4(7)
O(2)-S(2)-C(8)	110.9(3)	C(12)-C(11)-H(11)	118.8
N(2)-S(2)-C(8)	100.7(3)	C(10)-C(11)-H(11)	118.8
C(9)-S(2)-C(8)	108.1(3)	C(11)-C(12)-C(13)	118.5(6)
S(1)-N(1)-H(1)N	118(6)	C(11)-C(12)-C(15)	121.3(8)
S(2)-N(2)-H(21)N	120(5)	C(13)-C(12)-C(15)	120.2(9)
S(2)-N(2)-H(22)N	98(5)	C(12)-C(13)-C(14)	120.8(7)
H(21)N-N(2)-H(22)N	125(8)	C(12)-C(13)-H(13)	119.6
C(6)-C(1)-C(2)	120.1(5)	C(14)-C(13)-H(13)	119.6
C(6)-C(1)-S(1)	119.5(5)	C(9)-C(14)-C(13)	119.2(6)
C(2)-C(1)-S(1)	120.0(5)	C(9)-C(14)-H(14)	120.4
C(3)-C(2)-C(1)	119.3(6)	C(13)-C(14)-H(14)	120.4
C(3)-C(2)-H(2)	120.4	C(12)-C(15)-H(15)A	109.5
C(1)-C(2)-H(2)	120.4	C(12)-C(15)-H(15)B	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	121.6(7)	H(15)A-C(15)-H(15)B	109.5
C(2)-C(3)-H(3)	119.2	C(12)-C(15)-H(15)C	109.5
C(4)-C(3)-H(3)	119.2	H(15)A-C(15)-H(15)C	109.5
C(5)-C(4)-C(3)	116.8(6)	H(15)B-C(15)-H(15)C	109.5
C(5)-C(4)-C(7)	121.2(7)	O(3)-S(3)-O(5)	107.6(7)
C(3)-C(4)-C(7)	121.9(7)	O(3)-S(3)-O(4)	115.3(4)
C(4)-C(5)-C(6)	122.7(7)	O(5)-S(3)-O(4)	109.3(5)
C(4)-C(5)-H(5)	118.7	O(3)-S(3)-C(16)	112.5(5)
C(6)-C(5)-H(5)	118.7	O(5)-S(3)-C(16)	105.6(5)
C(1)-C(6)-C(5)	119.4(7)	O(4)-S(3)-C(16)	106.1(3)
C(1)-C(6)-H(6)	120.3	C(17)-C(16)-S(3)	122.4(5)
C(5)-C(6)-H(6)	120.3	C(17)-C(16)-H(16)A	106.7
C(4)-C(7)-H(7)A	109.5	S(3)-C(16)-H(16)A	106.7
C(4)-C(7)-H(7)B	109.5	C(17)-C(16)-H(16)B	106.7
H(7)A-C(7)-H(7)B	109.5	S(3)-C(16)-H(16)B	106.7
C(4)-C(7)-H(7)C	109.5	H(16)A-C(16)-H(16)B	106.6
H(7)A-C(7)-H(7)C	109.5	C(16)-C(17)-C(22)	111.0(6)
H(7)B-C(7)-H(7)C	109.5	C(16)-C(17)-C(23)	121.6(6)
S(2)-C(8)-S(1)	115.0(3)	C(22)-C(17)-C(23)	98.6(5)
S(2)-C(8)-H(8)A	108.5	C(16)-C(17)-C(18)	119.3(5)
S(1)-C(8)-H(8)A	108.5	C(22)-C(17)-C(18)	100.1(7)
S(2)-C(8)-H(8)B	108.5	C(23)-C(17)-C(18)	102.5(6)
C(19)-C(18)-C(17)	102.7(5)	H(21)A-C(21)-H(21)B	109.3



C(19)-C(18)-H(18)A	111.2	O(6)-C(22)-C(21)	125.4(9)
C(17)-C(18)-H(18)A	111.2	O(6)-C(22)-C(17)	127.1(8)
C(19)-C(18)-H(18)B	111.2	C(21)-C(22)-C(17)	107.4(7)
C(17)-C(18)-H(18)B	111.2	C(20)-C(23)-C(25)	114.4(7)
H(18)A-C(18)-H(18)B	109.1	C(20)-C(23)-C(17)	95.6(5)
C(20)-C(19)-C(18)	104.1(6)	C(25)-C(23)-C(17)	111.0(7)
C(20)-C(19)-H(19)A	110.9	C(20)-C(23)-C(24)	112.0(8)
C(18)-C(19)-H(19)A	110.9	C(25)-C(23)-C(24)	112.5(9)
C(20)-C(19)-H(19)B	110.9	C(17)-C(23)-C(24)	110.2(7)
C(18)-C(19)-H(19)B	110.9	C(23)-C(24)-H(24)A	109.5
H(19)A-C(19)-H(19)B	108.9	C(23)-C(24)-H(24)B	109.5
C(21)-C(20)-C(23)	104.3(6)	H(24)A-C(24)-H(24)B	109.5
C(21)-C(20)-C(19)	104.3(9)	C(23)-C(24)-H(24)C	109.5
C(23)-C(20)-C(19)	102.7(6)	H(24)A-C(24)-H(24)C	109.5
C(21)-C(20)-H(20)	114.7	H(24)B-C(24)-H(24)C	109.5
C(23)-C(20)-H(20)	114.7	C(23)-C(25)-H(25)A	109.5
C(19)-C(20)-H(20)	114.7	C(23)-C(25)-H(25)B	109.5
C(20)-C(21)-C(22)	101.8(6)	H(25)A-C(25)-H(25)B	109.5
C(20)-C(21)-H(21)A	111.4	C(23)-C(25)-H(25)C	109.5
C(22)-C(21)-H(21)A	111.4	H(25)A-C(25)-H(25)C	109.5
C(20)-C(21)-H(21)B	111.4	H(25)B-C(25)-H(25)C	109.5
C(22)-C(21)-H(21)B	111.4		

#### 7.1.1.4 Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

	U <sub>11</sub>	U <sub>22</sub>	U <sub>33</sub>	U <sub>23</sub>	U <sub>13</sub>	U <sub>12</sub>
S(1)	0.0545(6)	0.0449(7)	0.0474(7)	-0.0011(6)	-0.0049(5)	0.0063(6)
S(2)	0.0539(6)	0.0431(7)	0.0561(8)	0.0008(6)	-0.0050(5)	0.0032(5)
O(1)	0.074(2)	0.070(3)	0.043(2)	0.000(2)	-0.0042(17)	0.012(2)
O(2)	0.062(2)	0.053(3)	0.095(4)	0.006(2)	-0.002(2)	-0.0023(19)
N(1)	0.067(3)	0.040(3)	0.080(4)	0.003(3)	-0.005(2)	0.001(2)
N(2)	0.070(3)	0.050(3)	0.050(3)	-0.008(2)	-0.010(2)	0.016(2)
C(1)	0.056(3)	0.044(3)	0.048(3)	-0.005(2)	0.001(2)	0.005(2)
C(2)	0.061(3)	0.079(5)	0.054(3)	0.012(3)	0.000(2)	-0.002(3)
C(3)	0.065(3)	0.097(5)	0.052(3)	0.005(4)	-0.002(2)	0.008(4)
C(4)	0.056(3)	0.050(3)	0.073(4)	-0.014(3)	-0.003(3)	0.007(3)
C(5)	0.067(4)	0.064(5)	0.107(6)	0.022(4)	0.005(4)	-0.008(3)
C(6)	0.068(3)	0.068(5)	0.086(5)	0.027(4)	-0.005(3)	-0.004(3)
C(7)	0.062(3)	0.077(5)	0.108(6)	-0.027(5)	-0.008(3)	0.006(3)
C(8)	0.057(3)	0.050(3)	0.044(3)	0.007(2)	-0.003(2)	0.009(2)
C(9)	0.063(3)	0.048(3)	0.046(3)	0.009(3)	-0.002(2)	0.009(2)
C(10)	0.072(3)	0.078(5)	0.071(4)	0.032(4)	0.013(3)	0.016(3)
C(11)	0.106(5)	0.090(6)	0.056(4)	0.029(4)	0.017(4)	0.046(5)
C(12)	0.096(5)	0.071(5)	0.050(3)	-0.001(3)	-0.006(3)	0.041(4)
C(13)	0.086(4)	0.054(4)	0.061(4)	-0.001(3)	-0.020(3)	0.008(3)
C(14)	0.073(3)	0.062(4)	0.045(3)	0.007(3)	-0.007(2)	0.002(3)
C(15)	0.168(8)	0.116(8)	0.058(4)	-0.009(5)	-0.034(5)	0.076(7)
S(3)	0.0650(7)	0.0554(8)	0.0507(7)	-0.0037(7)	-0.0192(6)	0.0025(6)
O(3)	0.220(8)	0.136(7)	0.102(5)	0.056(5)	-0.079(6)	-0.080(7)
O(4)	0.095(3)	0.076(3)	0.086(4)	-0.020(3)	-0.042(3)	0.002(3)
O(5)	0.090(4)	0.258(12)	0.135(6)	-0.114(8)	-0.027(4)	0.053(6)

O(6)	0.186(7)	0.104(6)	0.127(6)	0.043(5)	-0.034(5)	-0.067(6)
C(16)	0.101(4)	0.046(3)	0.095(5)	-0.026(4)	-0.051(4)	0.022(4)
C(17)	0.052(2)	0.045(3)	0.058(3)	-0.012(3)	-0.014(2)	0.007(2)
C(18)	0.069(4)	0.093(6)	0.127(7)	-0.056(6)	-0.033(4)	0.022(4)
C(19)	0.096(5)	0.093(7)	0.158(10)	-0.080(7)	-0.055(6)	0.028(5)
C(20)	0.058(3)	0.052(4)	0.093(5)	-0.015(4)	-0.024(3)	-0.002(3)
C(21)	0.135(7)	0.107(8)	0.079(5)	0.006(6)	-0.046(5)	-0.019(6)
C(22)	0.103(5)	0.082(6)	0.077(5)	0.014(5)	-0.012(4)	-0.022(5)
C(23)	0.072(4)	0.068(4)	0.076(4)	-0.009(4)	0.005(3)	-0.017(3)
C(24)	0.174(8)	0.128(8)	0.128(7)	0.034(7)	-0.001(6)	-0.067(7)
C(25)	0.082(4)	0.148(8)	0.172(8)	-0.081(7)	0.019(5)	0.015(5)

#### 7.1.1.5 Torsionswinkel

O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	10.3(6)	C(10)-C(11)-C(12)-C(15)	-176.8(7)
N(1)-S(1)-C(1)-C(6)	144.5(6)	C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	0.5(10)
C(8)-S(1)-C(1)-C(6)	-102.1(6)	C(15)-C(12)-C(13)-C(14)	178.5(7)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-163.1(5)	C(10)-C(9)-C(14)-C(13)	0.4(10)
N(1)-S(1)-C(1)-C(2)	-28.9(6)	S(2)-C(9)-C(14)-C(13)	-176.0(5)
C(8)-S(1)-C(1)-C(2)	84.5(5)	C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-1.3(10)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.4(11)	O(3)-S(3)-C(16)-C(17)	-55.1(10)
S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	174.7(6)	O(5)-S(3)-C(16)-C(17)	61.9(10)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.8(11)	O(4)-S(3)-C(16)-C(17)	177.9(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.0(11)	S(3)-C(16)-C(17)-C(22)	-146.0(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	-178.8(7)	S(3)-C(16)-C(17)-C(23)	98.9(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.4(12)	S(3)-C(16)-C(17)-C(18)	-30.5(12)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	179.1(8)	C(16)-C(17)-C(18)-C(19)	166.0(9)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1.0(11)	C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	-72.8(10)
S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-174.4(6)	C(23)-C(17)-C(18)-C(19)	28.4(10)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.2(13)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	5.4(12)
O(2)-S(2)-C(8)-S(1)	-53.3(4)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	70.0(10)
N(2)-S(2)-C(8)-S(1)	178.4(3)	C(18)-C(19)-C(20)-C(23)	-38.5(11)
C(9)-S(2)-C(8)-S(1)	70.0(4)	C(23)-C(20)-C(21)-C(22)	32.7(9)
O(1)-S(1)-C(8)-S(2)	-28.7(4)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	-74.6(9)
N(1)-S(1)-C(8)-S(2)	-163.2(3)	C(20)-C(21)-C(22)-O(6)	-174.8(11)
C(1)-S(1)-C(8)-S(2)	86.1(3)	C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	2.0(11)
O(2)-S(2)-C(9)-C(14)	176.6(5)	C(16)-C(17)-C(22)-O(6)	13.7(14)
N(2)-S(2)-C(9)-C(14)	-52.3(6)	C(23)-C(17)-C(22)-O(6)	142.4(12)
C(8)-S(2)-C(9)-C(14)	54.0(6)	C(18)-C(17)-C(22)-O(6)	-113.2(12)
O(2)-S(2)-C(9)-C(10)	0.1(6)	C(16)-C(17)-C(22)-C(21)	-163.1(8)
N(2)-S(2)-C(9)-C(10)	131.2(6)	C(23)-C(17)-C(22)-C(21)	-34.4(9)
C(8)-S(2)-C(9)-C(10)	-122.5(6)	C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	70.0(9)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	1.1(10)	C(21)-C(20)-C(23)-C(25)	62.4(9)
S(2)-C(9)-C(10)-C(11)	177.6(6)	C(19)-C(20)-C(23)-C(25)	171.0(9)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-2.0(11)	C(21)-C(20)-C(23)-C(17)	-53.6(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.2(11)	C(19)-C(20)-C(23)-C(17)	54.9(8)
C(21)-C(20)-C(23)-C(24)	-168.1(8)	C(22)-C(17)-C(23)-C(25)	-67.1(9)
C(19)-C(20)-C(23)-C(24)	-59.6(10)	C(18)-C(17)-C(23)-C(25)	-169.5(8)
C(16)-C(17)-C(23)-C(20)	172.9(6)	C(16)-C(17)-C(23)-C(24)	-71.1(10)
C(22)-C(17)-C(23)-C(20)	51.7(7)	C(22)-C(17)-C(23)-C(24)	167.6(8)
C(18)-C(17)-C(23)-C(20)	-50.7(7)	C(18)-C(17)-C(23)-C(24)	65.3(9)

C(16)-C(17)-C(23)-C(25) 54.1(10)

## 7.1.2 Strukturdaten des vierfach methylierten Bis(sulfoximin)s 158

Summenformel	$C_{19}H_{26}N_2O_2S_2$
Molekulargewicht	$378.54 \text{ g mol}^{-1}$
Kristallgröße	$0.48 \times 0.48 \times 0.24 \text{ mm}^3$ , farblose Prismen
Raumgruppe	$P 2_12_12_1$ , orthorhombisch
Gitterkonstanten	$a = 10.497(1) \text{ \AA}$ $\alpha = 90.00^\circ$ $b = 12.245(1) \text{ \AA}$ $\beta = 90.00^\circ$ $c = 15.915(2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90.00^\circ$ $V = 2045.6(4) \text{ \AA}^3$ $Z = 4$ $F(000) = 808$
Temperatur	$293(2) \text{ K}$
Dichte	$1.229 \text{ g cm}^{-3}$

_diffn_radiation_wavelength	0.71073
_diffn_radiation_type	MoK $\alpha$
_diffn_radiation_source	'fine-focus sealed tube'
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	Oxford Diffraction Xcalibur (TM) Single Crystal X-ray Diffractometer with Sapphire CCD Detector
_diffn_measurement_method	Rotation method data acquisition using omega scans
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	?
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	?
_diffn_standards_decay_%	0
_diffn_reflns_number	8256
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.0293
_diffn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0442
_diffn_reflns_limit_h_min	-10
_diffn_reflns_limit_h_max	13
_diffn_reflns_limit_k_min	-11
_diffn_reflns_limit_k_max	15
_diffn_reflns_limit_l_min	-12
_diffn_reflns_limit_l_max	19
_diffn_reflns_theta_min	2.56
_diffn_reflns_theta_max	26.37
_reflns_number_total	4147
_reflns_number_gt	3014
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of  $F^2$  against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on  $F^2$ , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative  $F^2$ . The threshold expression of  $F^2 > 2\sigma(F^2)$  is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on  $F^2$  are statistically about twice as large as those based on F, and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
refine_ls_weighting_details	'calc w=1/[\s^2^(Fo^2^)+(0.0529P)^2^+0.4071P] where P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3'
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	'Flack H D (1983), Acta Cryst. A39, 876-881, 1771 Friedel pairs'
_refine_ls_abs_structure_Flack	0.05(9)
_refine_ls_number_reflns	4147
_refine_ls_number_parameters	232
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0778
_refine_ls_R_factor_gt	0.0485
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1165
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1043
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.040
_refine_ls_restrained_S_all	1.040
_refine_ls_shift/su_max	0.018
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

#### 7.1.2.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å<sup>2</sup>)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ai}$$

Atom	X	Y	Z	U <sub>äq</sub>
S(1)	0.25280(8)	0.41449(7)	0.39391(5)	0.0526(2)
S(2)	0.49312(9)	0.31845(6)	0.30477(5)	0.0478(2)
O(1)	0.1672(2)	0.3812(2)	0.46064(14)	0.0723(7)
O(2)	0.5620(2)	0.21441(17)	0.30487(16)	0.0672(7)
N(1)	0.3365(3)	0.5142(2)	0.40264(19)	0.0615(8)
N(2)	0.4187(3)	0.3569(2)	0.22978(15)	0.0541(7)
C(1)	0.1558(3)	0.4170(3)	0.3022(2)	0.0544(8)
C(2)	0.1842(4)	0.4858(3)	0.2353(2)	0.0691(10)
H(2)	0.2562	0.5301	0.2371	0.083
C(3)	0.1051(4)	0.4880(3)	0.1661(3)	0.0792(12)
H(3)	0.1249	0.5343	0.1217	0.095
C(4)	-0.0023(4)	0.4238(3)	0.1606(2)	0.0751(10)
C(5)	-0.0302(4)	0.3567(4)	0.2276(3)	0.0754(11)
H(5)	-0.1028	0.3132	0.2254	0.090
C(6)	0.0470(4)	0.3521(3)	0.2984(2)	0.0671(10)
H(6)	0.0263	0.3061	0.3429	0.081
C(7)	0.3696(3)	0.3030(2)	0.38573(18)	0.0479(8)
C(8)	0.6070(3)	0.4148(3)	0.34124(17)	0.0444(7)
C(9)	0.7117(3)	0.3800(3)	0.3868(2)	0.0554(9)

H(9)	0.7213	0.3063	0.3995	0.066
C(10)	0.8012(3)	0.4536(3)	0.4133(2)	0.0574(9)
H(10)	0.8707	0.4293	0.4443	0.069
C(11)	0.7899(3)	0.5642(3)	0.39457(19)	0.0534(8)
C(12)	0.6855(3)	0.5978(3)	0.3490(2)	0.0564(9)
H(12)	0.6768	0.6715	0.3362	0.068
C(13)	0.5931(3)	0.5258(3)	0.32178(19)	0.0504(8)
H(13)	0.5233	0.5503	0.2912	0.060
C(14)	-0.0866(5)	0.4247(4)	0.0835(3)	0.1036(15)
H(14)A	-0.0369	0.4059	0.0350	0.124
H(14)B	-0.1223	0.4963	0.0762	0.124
H(14)C	-0.1540	0.3725	0.0904	0.124
C(15)	0.2979(4)	0.1967(3)	0.3663(2)	0.0654(10)
H(15)A	0.2337	0.1848	0.4083	0.079
H(15)B	0.3567	0.1366	0.3665	0.079
H(15)C	0.2584	0.2021	0.3121	0.079
C(16)	0.4358(4)	0.2963(3)	0.47140(19)	0.0628(10)
H(16)A	0.4974	0.2384	0.4706	0.075
H(16)B	0.3736	0.2820	0.5142	0.075
H(16)C	0.4778	0.3643	0.4830	0.075
C(17)	0.8920(4)	0.6440(4)	0.4217(3)	0.0848(13)
H(17)A	0.9155	0.6295	0.4789	0.102
H(17)B	0.8598	0.7172	0.4172	0.102
H(17)C	0.9652	0.6360	0.3861	0.102
C(18)	0.2802(4)	0.6219(3)	0.4159(3)	0.1010(16)
H(18)A	0.2281	0.6205	0.4654	0.121
H(18)B	0.2287	0.6410	0.3682	0.121
H(18)C	0.3467	0.6750	0.4227	0.121
C(19)	0.4840(4)	0.3852(4)	0.1507(2)	0.0809(12)
H(19)A	0.4802	0.3243	0.1128	0.097
H(19)B	0.5714	0.4028	0.1622	0.097
H(19)C	0.4428	0.4472	0.1255	0.097

#### 7.1.2.2 Bindungslängen (Å)

S(1)-O(1)	1.450(2)	S(1)-C(7)	1.840(3)
S(1)-N(1)	1.511(3)	S(2)-O(2)	1.465(2)
S(1)-C(1)	1.779(4)	S(2)-N(2)	1.502(3)
S(2)-C(8)	1.777(3)	C(11)-C(12)	1.377(5)
S(2)-C(7)	1.837(3)	C(11)-C(17)	1.513(5)
N(1)-C(18)	1.460(5)	C(12)-C(13)	1.380(4)
N(2)-C(19)	1.475(4)	C(12)-H(12)	0.9300
C(1)-C(2)	1.390(5)	C(13)-H(13)	0.9300
C(1)-C(6)	1.393(5)	C(14)-H(14)A	0.9600
C(2)-C(3)	1.379(5)	C(14)-H(14)B	0.9600
C(2)-H(2)	0.9300	C(14)-H(14)C	0.9600
C(3)-C(4)	1.377(6)	C(15)-H(15)A	0.9600
C(3)-H(3)	0.9300	C(15)-H(15)B	0.9600
C(4)-C(5)	1.378(5)	C(15)-H(15)C	0.9600
C(4)-C(14)	1.513(5)	C(16)-H(16)A	0.9600
C(5)-C(6)	1.389(5)	C(16)-H(16)B	0.9600

C(5)-H(5)	0.9300	C(16)-H(16)C	0.9600
C(6)-H(6)	0.9300	C(17)-H(17)A	0.9600
C(7)-C(16)	1.532(4)	C(17)-H(17)B	0.9600
C(7)-C(15)	1.535(4)	C(17)-H(17)C	0.9600
C(8)-C(9)	1.385(4)	C(18)-H(18)A	0.9600
C(8)-C(13)	1.401(4)	C(18)-H(18)B	0.9600
C(9)-C(10)	1.368(5)	C(18)-H(18)C	0.9600
C(9)-H(9)	0.9300	C(19)-H(19)A	0.9600
C(10)-C(11)	1.392(4)	C(19)-H(19)B	0.9600
C(10)-H(10)	0.9300	C(19)-H(19)C	0.9600

### 7.1.2.3 Bindungswinkel (deg)

O(1)-S(1)-N(1)	121.34(16)	C(3)-C(4)-C(14)	121.8(4)
O(1)-S(1)-C(1)	104.54(15)	C(5)-C(4)-C(14)	120.5(4)
N(1)-S(1)-C(1)	113.20(17)	C(4)-C(5)-C(6)	121.9(4)
O(1)-S(1)-C(7)	104.87(15)	C(4)-C(5)-H(5)	119.1
N(1)-S(1)-C(7)	102.63(15)	C(6)-C(5)-H(5)	119.1
C(1)-S(1)-C(7)	109.66(15)	C(5)-C(6)-C(1)	119.4(4)
O(2)-S(2)-N(2)	122.00(15)	C(5)-C(6)-H(6)	120.3
O(2)-S(2)-C(8)	104.20(15)	C(1)-C(6)-H(6)	120.3
N(2)-S(2)-C(8)	113.65(16)	C(16)-C(7)-C(15)	110.8(3)
O(2)-S(2)-C(7)	104.94(14)	C(16)-C(7)-S(2)	108.1(2)
N(2)-S(2)-C(7)	102.87(15)	C(15)-C(7)-S(2)	107.0(2)
C(8)-S(2)-C(7)	108.29(13)	C(16)-C(7)-S(1)	106.2(2)
C(18)-N(1)-S(1)	120.5(3)	C(15)-C(7)-S(1)	108.4(2)
C(19)-N(2)-S(2)	120.7(3)	S(2)-C(7)-S(1)	116.32(16)
C(2)-C(1)-C(6)	119.2(3)	C(9)-C(8)-C(13)	119.8(3)
C(2)-C(1)-S(1)	121.1(3)	C(9)-C(8)-S(2)	120.0(3)
C(6)-C(1)-S(1)	119.6(3)	C(13)-C(8)-S(2)	120.1(2)
C(3)-C(2)-C(1)	119.6(4)	C(10)-C(9)-C(8)	120.2(3)
C(3)-C(2)-H(2)	120.2	C(10)-C(9)-H(9)	119.9
C(1)-C(2)-H(2)	120.2	C(8)-C(9)-H(9)	119.9
C(4)-C(3)-C(2)	122.2(4)	C(9)-C(10)-C(11)	121.1(3)
C(4)-C(3)-H(3)	118.9	C(9)-C(10)-H(10)	119.4
C(2)-C(3)-H(3)	118.9	C(11)-C(10)-H(10)	119.4
C(3)-C(4)-C(5)	117.7(4)	C(12)-C(11)-C(10)	118.1(3)
C(12)-C(11)-C(17)	121.4(3)	H(16)A-C(16)-H(16)B	109.5
C(10)-C(11)-C(17)	120.5(3)	C(7)-C(16)-H(16)C	109.5
C(11)-C(12)-C(13)	122.2(3)	H(16)A-C(16)-H(16)C	109.5
C(11)-C(12)-H(12)	118.9	H(16)B-C(16)-H(16)C	109.5
C(13)-C(12)-H(12)	118.9	C(11)-C(17)-H(17)A	109.5
C(12)-C(13)-C(8)	118.5(3)	C(11)-C(17)-H(17)B	109.5
C(12)-C(13)-H(13)	120.7	H(17)A-C(17)-H(17)B	109.5
C(8)-C(13)-H(13)	120.7	C(11)-C(17)-H(17)C	109.5
C(4)-C(14)-H(14)A	109.5	H(17)A-C(17)-H(17)C	109.5
C(4)-C(14)-H(14)B	109.5	H(17)B-C(17)-H(17)C	109.5
H(14)A-C(14)-H(14)B	109.5	N(1)-C(18)-H(18)A	109.5
C(4)-C(14)-H(14)C	109.5	N(1)-C(18)-H(18)B	109.5
H(14)A-C(14)-H(14)C	109.5	H(18)A-C(18)-H(18)B	109.5
H(14)B-C(14)-H(14)C	109.5	N(1)-C(18)-H(18)C	109.5

C(7)-C(15)-H(15)A	109.5	H(18)A-C(18)-H(18)C	109.5
C(7)-C(15)-H(15)B	109.5	H(18)B-C(18)-H(18)C	109.5
H(15)A-C(15)-H(15)B	109.5	N(2)-C(19)-H(19)A	109.5
C(7)-C(15)-H(15)C	109.5	N(2)-C(19)-H(19)B	109.5
H(15)A-C(15)-H(15)C	109.5	H(19)A-C(19)-H(19)B	109.5
H(15)B-C(15)-H(15)C	109.5	N(2)-C(19)-H(19)C	109.5
C(7)-C(16)-H(16)A	109.5	H(19)A-C(19)-H(19)C	109.5
C(7)-C(16)-H(16)B	109.5	H(19)B-C(19)-H(19)C	109.5

#### 7.1.2.4 Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2$ )

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
S(1)	0.0535(5)	0.0526(5)	0.0518(4)	-0.0032(4)	0.0093(4)	-0.0074(5)
S(2)	0.0566(5)	0.0430(4)	0.0438(4)	-0.0015(3)	0.0022(4)	-0.0004(4)
O(1)	0.0713(17)	0.0895(19)	0.0562(14)	-0.0045(14)	0.0184(12)	-0.0189(14)
O(2)	0.0802(17)	0.0441(14)	0.0773(15)	-0.0094(12)	0.0014(14)	0.0136(12)
N(1)	0.0595(18)	0.0463(17)	0.079(2)	-0.0113(15)	0.0072(16)	-0.0048(14)
N(2)	0.0625(18)	0.0619(18)	0.0379(13)	0.0030(12)	0.0033(12)	-0.0017(15)
C(1)	0.0473(19)	0.057(2)	0.0591(19)	0.0055(19)	0.0068(15)	0.0010(17)
C(2)	0.059(2)	0.061(2)	0.087(3)	0.019(2)	-0.001(2)	-0.002(2)
C(3)	0.079(3)	0.074(3)	0.084(3)	0.027(2)	-0.006(2)	0.010(2)
C(4)	0.067(3)	0.081(3)	0.077(2)	0.006(2)	-0.012(2)	0.019(3)
C(5)	0.056(3)	0.089(3)	0.081(3)	-0.010(2)	-0.0001(19)	-0.006(2)
C(6)	0.062(2)	0.075(3)	0.064(2)	0.000(2)	0.0088(19)	-0.0069(19)
C(7)	0.062(2)	0.0401(18)	0.0416(16)	0.0044(14)	0.0012(14)	-0.0057(15)
C(8)	0.0474(18)	0.0457(18)	0.0401(15)	0.0049(14)	0.0001(13)	-0.0008(16)
C(9)	0.057(2)	0.0495(19)	0.060(2)	0.0099(17)	-0.0047(16)	0.0098(16)
C(10)	0.048(2)	0.065(2)	0.058(2)	0.0083(17)	-0.0098(16)	0.0064(17)
C(11)	0.052(2)	0.061(2)	0.0472(16)	0.0021(16)	0.0056(15)	-0.0063(16)
C(12)	0.066(2)	0.0451(19)	0.058(2)	0.0071(16)	0.0064(17)	-0.0044(18)
C(13)	0.051(2)	0.051(2)	0.0483(18)	0.0140(15)	0.0024(15)	0.0070(17)
C(14)	0.102(3)	0.109(4)	0.101(3)	0.012(3)	-0.031(3)	0.011(3)
C(15)	0.080(3)	0.051(2)	0.065(2)	0.0036(17)	0.0036(19)	-0.014(2)
C(16)	0.082(3)	0.061(2)	0.0452(18)	0.0117(16)	-0.0013(17)	-0.007(2)
C(17)	0.088(3)	0.083(3)	0.084(3)	-0.006(2)	-0.007(2)	-0.024(3)
C(18)	0.081(3)	0.061(3)	0.160(5)	-0.031(3)	0.011(3)	-0.001(2)
C(19)	0.095(3)	0.101(3)	0.0471(18)	0.0034(19)	0.003(2)	-0.011(3)

#### 7.1.2.5 Torsionswinkel (deg)

O(1)-S(1)-N(1)-C(18)	-60.1(4)	N(1)-S(1)-C(1)-C(6)	-159.3(3)
C(1)-S(1)-N(1)-C(18)	65.4(4)	C(7)-S(1)-C(1)-C(6)	86.7(3)
C(7)-S(1)-N(1)-C(18)	-176.5(3)	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.5(6)
O(2)-S(2)-N(2)-C(19)	-66.2(3)	S(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.2(3)
C(8)-S(2)-N(2)-C(19)	59.9(3)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.1(6)
C(7)-S(2)-N(2)-C(19)	176.7(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.6(6)
O(1)-S(1)-C(1)-C(2)	152.4(3)	C(2)-C(3)-C(4)-C(14)	-178.4(4)
N(1)-S(1)-C(1)-C(2)	18.4(4)	C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.6(6)
C(7)-S(1)-C(1)-C(2)	-95.6(3)	C(14)-C(4)-C(5)-C(6)	178.4(4)
O(1)-S(1)-C(1)-C(6)	-25.2(3)	C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.0(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.5(5)	N(1)-S(1)-C(7)-S(2)	-53.0(2)



S(1)-C(1)-C(6)-C(5)	178.3(3)	C(1)-S(1)-C(7)-S(2)	67.6(2)
O(2)-S(2)-C(7)-C(16)	67.5(2)	O(2)-S(2)-C(8)-C(9)	-21.1(3)
N(2)-S(2)-C(7)-C(16)	-163.9(2)	N(2)-S(2)-C(8)-C(9)	-156.1(2)
C(8)-S(2)-C(7)-C(16)	-43.3(3)	C(7)-S(2)-C(8)-C(9)	90.3(3)
O(2)-S(2)-C(7)-C(15)	-51.9(3)	O(2)-S(2)-C(8)-C(13)	157.0(2)
N(2)-S(2)-C(7)-C(15)	76.7(3)	N(2)-S(2)-C(8)-C(13)	21.9(3)
C(8)-S(2)-C(7)-C(15)	-162.7(2)	C(7)-S(2)-C(8)-C(13)	-91.7(3)
O(2)-S(2)-C(7)-S(1)	-173.23(17)	C(13)-C(8)-C(9)-C(10)	0.4(5)
N(2)-S(2)-C(7)-S(1)	-44.7(2)	S(2)-C(8)-C(9)-C(10)	178.4(3)
C(8)-S(2)-C(7)-S(1)	75.9(2)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-0.6(5)
O(1)-S(1)-C(7)-C(16)	-60.5(2)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	0.4(5)
N(1)-S(1)-C(7)-C(16)	67.2(2)	C(9)-C(10)-C(11)-C(17)	-177.9(3)
C(1)-S(1)-C(7)-C(16)	-172.2(2)	C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.1(5)
O(1)-S(1)-C(7)-C(15)	58.7(2)	C(17)-C(11)-C(12)-C(13)	178.2(3)
N(1)-S(1)-C(7)-C(15)	-173.6(2)	C(11)-C(12)-C(13)-C(8)	-0.1(5)
C(1)-S(1)-C(7)-C(15)	-53.0(2)	C(9)-C(8)-C(13)-C(12)	0.0(4)
O(1)-S(1)-C(7)-S(2)	179.31(17)	S(2)-C(8)-C(13)-C(12)	-178.1(2)



---

## 7.2 Literatur

---

- [1] E. J. Ariens, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, 26, 663-668.
- [2] M. Klusmann, H. Iwamura, S. P. Mathew, D. H. Wells, U. Pandya, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *Nature* **2006**, 441, 621-623.
- [3] E. Carmeliet, *Acta Cardiol* **1980**, 5-25.
- [4] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Kohler, *Arzneim.-Forsch.* **1979**, 29-2, 1640-1642.
- [5] R. Wilkinson, J. P. Thomas, R. G. Shepherd, C. Baughn, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2212-2213.
- [6] J. P. Thomas, C. O. Baughn, R. G. Shepherd, R. G. Wilkinson, *Am. Rev. Respir. Dis.* **1961**, 83, 891-893.
- [7] B. Kasprzyk-Hordern, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466-4503.
- [8] N. M. Maier, P. Franco, W. Lindner, *J. Chromatogr., A* **2001**, 906, 3-33.
- [9] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127-2129.
- [10] T. Mukaiyama, *Aldrichimica Acta* **1996**, 29, 59-76.
- [11] J. R. Knowles, *Nature* **1991**, 350, 121-124.
- [12] L. M. Zhu, M. C. Tedford, *Tetrahedron* **1990**, 46, 6587-6611.
- [13] J. B. Jones, J. D. Morrison, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, New York, **1986**.
- [14] G. Sabbioni, M. L. Shea, J. B. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1984**, 236-238.
- [15] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, 299, 1691-1693.
- [16] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I bis III, Springer, New York, **1999**.
- [17] A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCA, Weinheim, Germany, **2005**.
- [18] H. Sasai, T. Suzuki, N. Itoh, S. Arai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2657-2660.
- [19] B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 99-101.
- [20] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064.
- [21] D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, R. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7582-7594.
- [22] J. M. Fraile, J. I. Garcia, A. Gissibl, J. A. Mayoral, E. Pires, O. Reiser, M. Roldan, I. Villalba, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8830-8839.
- [23] D. A. Evans, J. S. Johnson, C. S. Burgey, K. R. Campos, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2879-2882.
- [24] J. Thorhauge, M. Roberson, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1888-1898.
- [25] D. A. Evans, C. W. Downey, J. L. Hubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 8706-8707.
- [26] R. Hainz, H. J. Gais, G. Raabe, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2505-2508.
- [27] M. Reggelin, H. Weinberger, M. Gerlach, R. Welcker, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4765-4777.
- [28] H. J. Gais, R. Hainz, H. Muller, P. R. Bruns, N. Giesen, G. Raabe, J. Runsink, S. Nienstedt, J. Decker, M. Schleusner, J. Hachtel, R. Loo, C. W. Woo, P. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3973-4009.
- [29] F. Lemasson, H.-J. Gais, G. Raabe, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8752-8756.
- [30] F. Lemasson, H.-J. Gais, J. Runsink, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2157-2175.

- 
- 
- [31] C. Bolm, F. Bienewald, K. Harms, *Synlett* **1996**, 775-776.
- [32] M. Reggelin, H. Weinberger, V. Spohr, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1295-1306.
- [33] C. Bolm, M. Martin, O. Simic, M. Verrucci, *Org. Lett.* **2003**, 5, 427-429.
- [34] C. Bolm, O. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3830-3831.
- [35] C. Bolm, M. Verrucci, O. Simic, C. P. R. Hackenberger, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1696-1700.
- [36] C. Bolm, O. Simic, M. Martin, *Synlett* **2001**, 1878-1880.
- [37] M. Harmata, S. K. Ghosh, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3321-3323.
- [38] J. P. Kaiser, Dissertation, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2010**.
- [39] M. Reggelin, C. Mehler, J. P. Kaiser, *Synlett* **2012**, 1095-1098.
- [40] A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 339-345.
- [41] C. A. Caputo, N. D. Jones, *Dalton Trans.* **2007**, 4627-4640.
- [42] D. A. Evans, S. J. Miller, T. Lectka, P. von Matt, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7559-7573.
- [43] J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335.
- [44] D. A. Evans, J. A. Murry, P. Vonmatt, R. D. Norcross, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 798-800.
- [45] A. Nishinaga, H. Yamato, T. Abe, K. Maruyama, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6309-6312.
- [46] T. Fukuda, T. Katsuki, *Synlett* **1995**, 825-826.
- [47] E. N. Jacobsen, F. Kakiuchi, R. G. Konsler, J. F. Larrow, M. Tokunaga, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 773-776.
- [48] S. E. Schaus, J. Branalt, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 403-405.
- [49] H. Nishiyama, S. Yamaguchi, S. B. Park, K. Itoh, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 143-150.
- [50] H. L. Wong, Y. Tian, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7723-7726.
- [51] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2567-2568.
- [52] T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11934-11935.
- [53] I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5268-5276.
- [54] M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1701-1704.
- [55] Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2988-2989.
- [56] J. Sola, M. Reves, A. Riera, X. Verdager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5020-5023.
- [57] M. Ordonez, V. GuerrerodelaRosa, V. Labastida, J. M. Llera, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2675-2686.
- [58] N. Khair, I. Fernandez, F. Alcudia, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 123-126.
- [59] T. D. Owens, F. J. Hollander, A. G. Oliver, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1539-1540.
- [60] T.-S. Zhu, S.-S. Jin, M.-H. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 780-783.
- [61] N. Khair, A. Salvador, A. Chelouan, A. Alcudia, I. Fernandez, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2366-2368.
- [62] S.-S. Jin, H. Wang, T.-S. Zhu, M.-H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1764-1768.
- [63] T. D. Owens, A. J. Souers, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3-10.
- [64] C. H. Senanayake, D. Krishnamurthy, Z. H. Lu, Z. X. Han, I. Gallou, *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 93-104.
- [65] C. Bolm, J. Muller, G. Schlingloff, M. Zehnder, M. Neuburger, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 182-183.
- [66] C. Bolm, M. Felder, *Synlett* **1994**, 655-656.
- [67] E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1946**, 2, 885-887.


- 
- 
- [68] E. Mellanby, *Br. Med. J.* **1947**, 2, 288-289.
- [69] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. Pace, J. K. Whitehead, T. Moran, *Nature* **1949**, 163, 675-676.
- [70] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. Pace, J. K. Whitehead, T. Moran, *Nature* **1950**, 165, 150-151.
- [71] H. R. Bentley, E. E. McDermott, J. K. Whitehead, *Nature* **1950**, 165, 735-735.
- [72] H. R. Bentley, J. K. Whitehead, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2081-2082.
- [73] J. K. Whitehead, H. R. Bentley, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1572-1574.
- [74] M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **2000**, 1-64.
- [75] C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 341-347.
- [76] S. L. Huang, D. Swern, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1976**, 1, 309-314.
- [77] C. R. Johnson, Vol. 3 (Ed.: D. N. Jones), Pergamon, Oxford, Engl., **1979**, p. 223.
- [78] C. R. Johnson, *Aldrichimica Acta* **1985**, 18, 3-25.
- [79] C. R. Johnson, M. R. Barbachyn, N. A. Meanwell, C. J. Stark, J. R. Zeller, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985**, 24, 531-543.
- [80] S. P. Pyne, *Sulfur Rep.* **1992**, 12, 57-93.
- [81] H.-J. Gais, *Heteroat. Chem.* **2007**, 18, 472-481.
- [82] T. Toru, C. Bolm, *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2008**.
- [83] C. Bolm, J. D. Kahmann, G. Moll, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1169-1172.
- [84] C. Bolm, G. Moll, J. D. Kahmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1118-1128.
- [85] C. Bolm, D. Muller, C. Dalhoff, C. P. R. Hackenberger, E. Weinhold, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3207-3211.
- [86] M. Reggelin, B. Junker, T. Heinrich, S. Slavik, P. Buhle, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4023-4034.
- [87] M. Reggelin, J. Kuehl, J. P. Kaiser, P. Buehle, *Synthesis* **2006**, 2224-2232.
- [88] M. Reggelin, S. Slavik, P. Buehle, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4081-4084.
- [89] V. Spohr, J. P. Kaiser, M. Reggelin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 500-503.
- [90] C. Bolm, D. Kaufmann, M. Zehnder, M. Neuburger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3985-3988.
- [91] A. J. Walker, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961-998.
- [92] I. Fernandez, N. Khair, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651-3705.
- [93] G. Solladié, *Synthesis* **1981**, 185-196.
- [94] G. Ottolina, P. Pasta, G. Carrea, S. Colonna, S. Dallavalle, H. L. Holland, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1375-1386.
- [95] G. Carrea, B. Redigolo, S. Riva, S. Colonna, N. Gaggero, E. Battistel, D. Bianchi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 1063-1068.
- [96] H. L. Holland, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 473-485.
- [97] J. M. Brunel, P. Diter, M. Duetsch, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8086-8088.
- [98] P. Pitchen, E. Dunach, M. N. Deshmukh, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188-8193.
- [99] K. K. Andersen, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 93-95.
- [100] K. K. Andersen, J. W. Foley, W. Gaffield, Papaniko.Ne, R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 5637-5646.
- [101] C. R. Johnson, Kirchhof.Ra, H. G. Corkins, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2458-2459.
- [102] J. F. K. Muller, P. Vogt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4805-4806.
- [103] T. Bach, C. Korber, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5015-5016.
- [104] D. J. Cram, J. Day, D. R. Rayner, D. M. Schrlitz, D. J. Duchamp, D. C. Garwood, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7369-7384.
- [105] P. Dauban, R. H. Dodd, *Synlett* **2003**, 1571-1586.
- [106] O. G. Mancheno, C. Bolm, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 6674-6681.

- 
- [107] M. Reggeline, *Dissertation*, Universität Kiel (Kiel), **1989**.
- [108] M. Reggeline, B. Junker, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1232-1239.
- [109] M. Reggeline, H. Weinberger, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6959-6962.
- [110] M. Reggeline, R. Welcker, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5885-5886.
- [111] J. Brandt, H. J. Gais, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 909-912.
- [112] C. Bolm, T. K. K. Luong, K. Harms, *Chem. Ber./Recl.* **1997**, *130*, 887-890.
- [113] A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348-1350.
- [114] G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109-13110.
- [115] J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- [116] M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232-8245.
- [117] C. Bolm, J. P. Hildebrand, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5731-5734.
- [118] C. Bolm, J. P. Hildebrand, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 169-175.
- [119] C. Bolm, J. P. Hildebrand, J. Rudolph, *Synthesis* **2000**, 911-913.
- [120] G. Y. Cho, P. Remy, J. Jansson, C. Moessner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3293-3296.
- [121] C. Moessner, C. Bolm, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2667-2669.
- [122] J. Sedelmeier, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6904-6906.
- [123] A. Correa, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391-394.
- [124] M. Harmata, N. Pavri, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2419-2421.
- [125] M. Harmata, X. C. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5754-5756.
- [126] N. Yongpruksa, N. L. Calkins, M. Harmata, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7665-7667.
- [127] P. Remy, *Dissertation*, RWTH Aachen (Aachen), **2006**.
- [128] G. Y. Cho, *Dissertation*, RWTH Aachen (Aachen), **2006**.
- [129] D. Jerchel, L. Dippelhofer, D. Renner, *Chem. Ber./Recl.* **1954**, *87*, 947-955.
- [130] C. R. Johnson, J. P. Lockard, E. R. Kennedy, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 264-271.
- [131] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, *107*, 1080-1106.
- [132] M. Schinnerl, M. Seitz, A. Kaiser, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4259-4262.
- [133] V. Spohr, *Diplomarbeit*, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2003**.
- [134] M. Shibasaki, Y. Yamamoto, *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
- [135] J. J. G. Tesmer, R. K. Sunahara, R. A. Johnson, G. Gosselin, A. G. Gilman, S. R. Sprang, *Science* **1999**, *285*, 756-760.
- [136] H. Steinhagen, G. Helmchen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2339-2342.
- [137] V. Spohr, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2009**.
- [138] Z. P. Li, C. J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810-11811.
- [139] Z. P. Li, C. J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3173-3176.
- [140] C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335-344.
- [141] V. Banphavichit, W. Mansawat, W. Bhanthumnavin, T. Vilaivan, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10559-10568.
- [142] M. V. Hanson, J. D. Brown, R. D. Rieke, Q. J. Niu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7205-7208.
- [143] S. Q. Huo, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 423-425.
- [144] K. J. Hwang, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 99-101.
- [145] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3 ed., Wiley VCH, New York, **1999**.
- [146] H. W. Roesky, F. Schruppf, M. Noltemeyer, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1989**, *44*, 35-40.
- [147] T. C. Kinahan, H. Tye, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1255-1257.
- [148] J. F. Hartwig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2047-2067.
- [149] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, West Sussex, **2010**.



- [150] S. Kanemasa, Y. Oderaotoshi, S. Sakaguchi, H. Yamamoto, J. Tanaka, E. Wada, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3074-3088.
- [151] B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1469-1478.
- [152] M. Holbach, *Dissertation*, Technische Universität Darmstadt (Darmstadt), **2003**.
- [153] J. Sprinz, *Dissertation*, Ruprecht Karls-Universität, Heidelberg (Heidelberg), **1994**.
- [154] J. Sprinz, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1769-1772.
- [155] B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- [156] M. A. Addicoat, G. F. Metha, T. W. Kee, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 429-438.
- [157] P. S. Kumar, P. V. Bharatam, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5633-5639.
- [158] S. Immel, *TU Darmstadt, unveröffentliche Ergebnisse*.
- [159] M. T. Gamer, S. Dehnen, P. W. Roesky, *Organometallics* **2001**, *20*, 4230-4236.
- [160] A. Zulys, T. K. Panda, M. T. Gamer, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2004**, 2584-2585.
- [161] M. Rastatter, A. Zulys, P. W. Roesky, *Chem. Commun.* **2006**, 874-876.
- [162] M. Rastaetter, A. Zulys, P. W. Roesky, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3606-3616.
- [163] J. Jenter, P. W. Roesky, N. Ajellal, S. M. Guillaume, N. Susperregui, L. Maron, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4629-4638.
- [164] J.-F. Zhang, W.-F. Fu, X. Gan, J.-H. Chen, *Dalton Trans.* **2008**, 3093-3100.
- [165] S. Bosshammer, H. J. Gais, *Synthesis* **1998**, 919-927.
- [166] D. Leca, K. Song, M. Albert, M. G. Goncalves, L. Fensterbank, E. Lacote, M. Malacria, *Synthesis* **2005**, 1405-1420.
- [167] H. Mahdavi, J. Amani, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5923-5926.
- [168] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, *Purification of Laboratory Chemicals*, Fifth ed., Burlington, USA, **2003**.
- [169] P. R. Skaanderup, T. Jensent, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2821-2824.
- [170] A. M. Seayad, B. Ramalingam, K. Yoshinaga, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 264-267.
- [171] B. Ramalingam, A. M. Seayad, C. Li, M. Garland, K. Yoshinaga, M. Wadamoto, T. Nagata, C. L. L. Chai, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2153-2158.
- [172] Y. Perez-Fuertes, J. E. Taylor, D. A. Tickell, M. F. Mahon, S. D. Bull, T. D. James, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6038-6047.
- [173] K. Kawasaki, T. Katsuki, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6337-6350.
- [174] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.01*, Gaussian Inc, Wallingford CT, **2009**.
- [175] A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- [176] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- [177] C. T. Lee, W. T. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- [178] B. Miehlisch, A. Savin, H. Stoll, H. Preuss, *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
- [179] M. Dolg, U. Wedig, H. Stoll, H. Preuss, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 866-872.

- 
- [180] D. Andrae, U. Haussermann, M. Dolg, H. Stoll, H. Preuss, *Theor. Chim. Acta* **1990**, 77, 123-141.
- [181] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007-1023.
- [182] D. E. Woon, T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358-1371.
- [183] C. Y. Peng, H. B. Schlegel, *Isr. J. Chem.* **1993**, 33, 449-454.
- [184] C. Y. Peng, P. Y. Ayala, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 49-56.
- [185] P. Sinha, S. E. Boesch, C. M. Gu, R. A. Wheeler, A. K. Wilson, *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 9213-9217.
- [186] S. Immel, *MolArch<sup>+</sup> - MOLEcular ARCHitecture Modeling Program v9.55*, TU Darmstadt, Germany, **2012**



---

Christian Mehler  
Schwarzburgstraße 58  
60318 Frankfurt am Main


Darmstadt, 14.03.2013

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich meine Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.







---

Christian Mehler  
Schwarzburgstraße 58  
60318 Frankfurt am Main

Darmstadt, 14.03.2013

### **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

---

Ich habe fertig.  
*Giovanni Trapattoni*

---

---

# Lebenslauf

---

## Persönliche Daten

Name: Dipl.-Chem. Christian Mehler  
Anschrift: Schwarzburgstraße 58  
60318 Frankfurt am Main  
Geburtsdatum und -ort: 03.07.1981 in Fulda  
Familienstand: ledig

## Promotion

seit 07/2007 Technische Universität Darmstadt  
Studiengang: Chemie, Promotion  
Vertiefungsrichtung: Organische Chemie (Prof. Reggelin)  
Abschluss: Promotion  
Thema der Arbeit: „Stereoselektive Synthese eines *N*-unsubstituerten geminalen Bis(sulfoximin)s und dessen Anwendung in der asymmetrischen Katalyse“

## Studium

10/2002-07/2007 Bayrische Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
Studiengang: Chemie, Diplom  
Vertiefungsrichtung: Organische Chemie (Prof. Bringmann)  
Abschluss: Diplom-Chemiker (2.0)  
Thema der Diplomarbeit: „Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese neuer Organokatalysatoren (L-Prolin-Surogate) mit separierter Säure- und Aminofunktion“

## Zivildienst

08/2001-05/2002 Klinikum Fulda, Küche

## Schulische Ausbildung

1989-1992 Grundschule in Lütter  
1992-2001 Rabanus-Maurus-Schule (Domgymnasium) in Fulda,  
Abschluss: Abitur (2,4)

---

---

## Publikationsliste

- 1.) M. Breuning, M. Steiner, C. Mehler, A. Paasche, D. Hein. „A Flexible Route to Chiral 2-endo-Substituted 9-Oxabispidines and Their Application in the Enantioselective Oxidation of Secondary Alcohols”, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1407-1410.
- 2.) M. Breuning, T. Häuser, C. Mehler, C. Däschlein, C. Strohmam, A. Öchsler, H. Braunschweig. „Enantioselective synthesis of tricyclic amino acid derivatives based on a rigid 4-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decane skeleton”, *Beilstein J. Org. Chem* **2009**, 5, No 81.
3. M. Reggeline, C. Mehler, J. P. Kaiser. „Synthesis of Bis(4-methylphenylsulfonimidoyl)-methane - The First ‘Free’ Geminal Bis(sulfoximine)”, *Synlett* **2012**, 1095-1098.

## Posterpräsentationen

Towards the Synthesis of New Chiral Bis(sulfoximine)s as Ligands in Asymmetric Catalysis

C. Mehler, J. P. Kaiser, V. Spöhr, M. Reggeline, GDCh-Wissenschaftsform **2009** (Frankfurt am Main)

The First Geminal Bis(sulfoximine): Synthesis and Complexation Behaviour

C. Mehler, M. Reggeline, Heidelberg Forum of Molecular Catalysis **2009** (Heidelberg)

Synthesis of the First Geminal “Free” Bis(sulfoximine) and its Application in Asymmetric Catalysis

C. Mehler, M. Reggeline, Heidelberg Forum of Molecular Catalysis **2011** (Heidelberg)

Synthesis of the First Geminal “Free” Bis(sulfoximine) and its Application in Asymmetric Catalysis

C. Mehler, M. Reggeline, JCF-Frühjahrssymposium **2012** (Rostock)